



T.C. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE TOTAL OKSİDAN
SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan KALAYCI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özcan BALAT

Temmuz, 2009

T.C
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE TOTAL OKSİDAN
SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan KALAYCI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özcan BALAT

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve vizyonu ile bana yön veren sayın hocam Prof. Dr. Özcan BALAT'a; ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimlerini bizimle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a; tezimi hazırlamamda desteğinden ve yardımlarından dolayı Yard. Doç. Dr. Mete Gürol Uğur'a; verilerin istatistiki olarak değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından kadim dostum Arş. Grv. İlker Ünal'a; tezimin hazırlanması sırasında yardımlarından ve desteklerinden ötürü Yard. Doç. Dr. Ebru Dikensoy, Yard. Doç. Dr. Bahar Cebesoy, Yard. Doç. Dr. Ebru Öztürk ve tüm çalışma arkadaşlarıma; maddi ve manevi desteklerinden dolayı dünyaya gözlerimizi beraber açtığım kardeşim Dr. Mustafa KALAYCI'ya, annem meleğim Leyla KALAYCI'ya, babam Mehmet Ali KALAYCI'ya ve sevgili eşim, bir tanem Dr. Yıldız KALAYCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan KALAYCI

Gaziantep 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V-VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VII-VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. TANIMLAR	3
2.3. İNSİDANS	5
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	11
2.4.1. ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.5. PATOFİZYOLOJİ	17
2.5.1. NORMAL DOĞUMUN FİZYOLOJİSİ	17
2.5.2. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	21
2.6. ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE TANI	27
2.6.1. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ	27
2.6.2. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TANISI	32
2.7. TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE, OKSİDATİF STRES İNDEKSİ	34
2.7.1. SERBEST RADİKALLER	35
2.7.2. SERBEST RADİKALLERİN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ	38
2.7.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	40
2.7.3.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	40
2.7.3.2. ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. TAK-TOS ve OSİ ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ	44
3.1.1. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK)	44
3.1.2. TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)	45
3.1.3. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ	46
3.1.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	46
4. BULGULAR	47
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	47
4.1.1. HASTALARIN YAŞI	47
4.1.2. HASTALARIN OBSTETRİK PARAMETRELERİ	47
4.1.3. HASTALARIN GEBELİK HAFTALARI	47
4.1.4. GEBELERİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ - SİGARA ALIŞKANLIĞI	48
4.2. HASTALARIN FİZİK ve OBSTETRİK MUAYENE BULGULARI	48
4.3. HASTALARIN LABORATUAR BULGULARI	48
4.4. TOTAL OKSİDAN SEVİYE ,TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE, OKSİDATİF STRES İNDEKSİ	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	65

ÖZET
ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE TOTAL OKSİDAN SEVİYE
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF
STRES İNDEKSİ

Dr. Hakan KALAYCI

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Özcan BALAT

Temmuz 2009- 78 sayfa

Erken doğum eylemi, 20.-37. gebelik haftaları arasında ilerleyici şekilde servikal silinme ve açılmaya yol açan yeterli güçte ve sıklıkta uterin kontraksiyonların varlığıdır. Erken doğum eylemi yüksek bebek mortalite ve morbiditesinin yanında, ekonomiye önemli yük getirmesi nedeniyle doğum kliniklerinde en önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Erken doğum eylemini öngörmek için pek çok belirteç araştırılmıştır. Ancak bugün için kabul edilen bir belirteç mevcut değildir. Erken doğum eylemi patogenezinde inflamasyon temel yolaklardandır. Antioksidan Kapasite, Oksidan Seviye çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon olmaksızın spontan erken doğum eyleminde oksidatif stresin etkisini araştırmayı amaçladık.

Erken doğum eylemi tanısı konulan 31 kişilik hasta grubu (grup I) ve bu gebelik haftaları ile uyumlu 32 kişilik kontrol grubu (grup II) çalışma kapsamında yer aldı. Gruplar arasında Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi değerleri yönünden farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0.706$, $p=0.621$, $p=0.450$).

Hasta ve kontrol gruplarında Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite arasında korelasyon saptandı.

Hasta grubunda Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite arasında orta seviyede kuvvetli pozitif korelasyon vardı (Korelasyon katsayısı $r=0.456$, $p=0.010$).

Benzer şekilde kontrol grubunda da Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite arasında orta seviyede kuvvetli pozitif korelasyon vardı (Korelasyon katsayısı $r=0.542$, $p=0.001$).

“*Erken doğum eyleminin taramasında veya erken tanısında*“ özellikle çevresel faktörlerin ve beslenme özelliklerinin de dikkate alınıp çalışma popülasyonunun büyüklüğünün genişletildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erken Doğum Eylemi, Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeksi

ABSTRACT
TOTAL OXIDANT LEVELS, TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY
AND OXIDATIVE STRESS INDEX
IN PRETERM LABOR
Dr. Hakan KALAYCI
Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology
Coordinator: Prof. Dr. Özcan BALAT
July 2009- 78 pages

Preterm labor is a clinical condition due to adequate and frequent powerful contractions leading to progressive cervical dilation and effacement between 20th and 37th weeks of gestational ages. Preterm labor is the major problem in obstetrical practice due to both the high infant mortality and morbidity and to enormous economical health-care costs. Although many markers have been tested for the prediction of preterm labor, there is no widely accepted marker alone up to date. Inflammation is one of the major pathways in the pathogenesis of preterm labor. The Antioxidant Capacity and Oxidative Stress play important roles in the pathogenesis of various diseases. We aimed to evaluate the effect of oxidative stress in spontan preterm labor without any inflammation.

31 women who were diagnosed to have preterm labor (group I) and 32 women control group (group II) were added to the study. Between these groups, no statistically difference was found in terms of Total Oxidant Levels, Total Antioxidant Capacity and Oxidative Stress Index (respectively, $p=0.621$, $p=0.706$, $p=0.450$).

There is a correlation between Total Oxidant Levels and Total Antioxidant Capacity in both groups.

In group I, there is an intermediate correlation between Total Oxidant Levels and Total Antioxidant Capacity.

Similarly in group II, there is an intermediate correlation between Total Oxidant Levels and Total Antioxidant Capacity.

‘Screening or prediction of preterm labor’ needs new trials with large populations, particularly concerning enviromental and dietary features of the population.

Key Words: Preterm Labor, Total Oxidant Levels, Total Antioxidant Capacity, Oxidative Stress Index

KISALTMALAR

ACOG:	Amerikan College of Obstetricians & Gynecologists
ART:	Asiste Reprodüktif Teknoloji
BPD:	Biparietal çap
CRH:	Kortikotropin serbestleştirici hormon
CRP:	C- reaktif protein
ELBW:	Extremely low birth weight
FL:	Femur uzunluğu
G-CSF:	Granulosit koloni stimulan faktörü
hCG:	Human chorionic gonadotropin
ICAM-1:	İntraselüler adezyon molekülü-1
IL:	İnterlökin
İUGR:	İntra uterin gelişme geriliği
LBW:	Low birth weight
MMP:	Matriks metalloproteinaz
NICHD:	National Institute of Child Health and Human Development
PAF:	Platelet aktive edici faktör
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör-alfa
VLBW:	Very low birth weight
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
PGF ₂ α :	Prostaglandin F 2 alfa

cAMP :	Siklik guanosin monofosfat
ICAM:	Hücre içi adezyon molekülü
ETS:	Elektron transport sistemi
SOD:	Süperoksit dismutaz
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
TAK:	Total antioksidan kapasite
TOS:	Total oksidan seviye
OSI:	Oksidatif stres indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Gestasyonel yaşa göre infant ölümleri	7
Tablo 2.	Gestasyonel yaş,doğum ağırlığına göre y.d. sağkalım/morbiditesi	10
Tablo 3.	Prematür bebeklerin ülke ekonomisine maliyeti	11
Tablo 4.	Spontan ve endikasyonlu erken doğumda risk faktörleri	14
Tablo 5.	Takip eden 2. Gebelikte Erken Doğum Eylemi riski	15
Tablo 6.	Takip eden 3. Gebelikte E Erken Doğum Eylemi riski.	15
Tablo 7.	Uterin anomalilerin Erken Doğum Eylemi 'ne etkisi	16
Tablo 8.	<35 haftada spontan erken doğumun öngörülmesinde 24. haftada uygulanabilen testler	30
Tablo 9.	Spontan erken doğum eyleminde majör risk faktörleri	33
Tablo 10.	Spontan erken doğum eyleminde majör risk faktörleri	33
Tablo 11.	Oksijen türevi bileşikler	35
Tablo 12.	Laboratuar Bulguları	49
Tablo 13	Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi değerleri	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Irka göre preterm doğum oranları	6
Şekil 2.	Amerika Birleşik Devletlerinde infant ölüm nedenleri	6
Şekil 3.	Canlı doğan bebeklerde haftalara göre sağkalım	8
Şekil 4.	Canlı doğan bebeklerde haftalara göre morbidite	8
Şekil 5.	Doğum ağırlığına göre bebeklerin yetenek ve fonksiyonlarının karşılaştırılması	9
Şekil 6.	Fetal genom tarafından başlatılan doğum eylemi	18
Şekil 7:	Gebelikte uterusun fazları	18
Şekil 8.	Uterusta termde ve doğumda oluşan halka ve bölümler	20
Şekil 9.	Gebeliğin farklı dönemlerinde baskın olan faktörler	21
Şekil 10.	Erken doğum eylemindeki temel patojenik yollar	26
Şekil 11.	Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS ve RNS) vücuttaki etkileri	40
Şekil 12.	Total antioksidan seviyeleri	50
Şekil 13.	Total oksidan seviye	51
Şekil 14.	Oksidatif Stres indeksi	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğum eylemi doğum kliniklerinde sık görülen ve yüksek bebek mortalite ve morbiditesinin yanında, ülke ekonomisine de önemli yük getiren önemli bir sağlık sorunudur.

Erken doğum eylemi, 20-37. gebelik haftaları arasında ilerleyici şekilde servikal silinme ve açılmaya yol açan yeterli güçte ve sıklıkta uterin kontraksiyonların varlığıdır (1). Ayrıca, son adet tarihine veya erken dönemdeki ultrasonografik ölçüme dayanarak hesaplanan 20. ile 37. gebelik haftaları arasında meydana gelen en az 30 dakika (dk) süre ile düzenli olarak her 10 dk içerisinde en az iki kontraksiyon olması ve bu düzenli kontraksiyonların servikal silinme ve dilatasyon meydana getirmesiyle seyreden eylem durumudur (1-8).

Erken doğum eylemi tüm gebeliklerin %10-15'inde görülür. Bu oran toplumlar arasında ve ırk bazında değişmektedir (1-8). Konjenital anomaliler dışındaki neonatal mortalitenin en sık nedenidir ve ölümlerin %75'ine neden olur (4). Her 100.000 canlı doğuma karşılık prematüriteye bağlı nedenlerle ölüm sayısı 130.5'tir (9). Neonatal morbidite oranı ise %50'dir (6). Prematür yenidoğanlardaki yaygın perinatal morbidite nedenleri respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus, nekrotizan enterekolit, sepsis, apne, prematürite retinopatisi, hiperbilirubinemi ve sarılık, hipoglisemi, beslenme güçlüğü ve termal dengesizlikleri gibi diğer yenidoğan yoğun bakım komplikasyonlarıdır (5). Ekonomiye getirdiği ek maliyet açısından bakıldığında, gerek erken doğum eylemi komplikasyonlarının masraflı tedavisi ve gerekse de ihtiyaç duyulan iş gücü artışı nedeniyle önemli bir sağlık problemidir.

Özellikle son yirmi yılda preterm yenidoğanların sağkalımında önemli bir artış sağlanmıştır. Kortikosteroid kullanımının artışı, perinatal bakımın

yaygınlaşması, ekzojen sürfaktan uygulaması ve mekanik ventilasyon metodlarındaki gelişmeler gibi pek çok sebebe bağlı olarak mortalite oranlarında azalma sağlanmıştır. Fakat erken doğum eylemi insidansında veya morbiditede bu azalma olmamakla birlikte özellikle son on yılda bir artış gözlenmektedir (10).

Erken doğum eylemi patofizyolojisi tüm yönleriyle hala aydınlatılamamıştır ve neden olduğu ciddi sonuçları çözenin ve yenidoğana sağlıklı bir yaşam şansı vermenin yanında modern tıbbın esas amacına uygun olarak kadın hastalıkları ve doğum pratiği erken doğum eylemini önlemeye odaklanmalıdır. Yaklaşık 50 yıl kadar önce erken eylemi önlemek için esasında prematüriteye yol açan faktörlerin tanımlanması ve önlemler alınması gerektiği vurgulanmıştır ve günümüzde de yeni faktörlerin tanımlanması için çabalar sürmektedir (11). Tedavinin erken uygulanması yani erken doğum eyleminin erken tanısı preterm doğumu önlemede başarıyı etkileyen temel faktördür.

Bir kadının erken doğum eylemi için risk altında olup olmadığını belirleme yetisi eldeki girişimin sonuç üzerinde olumlu etkisi mevcutsa önemlidir. Maternal kortikosteroid veya tokolitik tedavi uygulaması olumsuz fetal veya maternal sonuçlarla sonuçlanabileceği için bu tedavilerin kullanımı sadece gerçek erken doğum eylemi olan ve erken doğumla sonuçlanma açısından yüksek risk taşıyan kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Bu nedenle erken doğum için yüksek risk faktörleri ortaya konulmalı, önlemek için erken tanı yöntemlerine özen gösterilmeli ve doğumun geciktirilmesinin neonatal prognoz üzerindeki etkisi ortaya konulmalıdır (11). Erken doğum eyleminin önlenmesinde ve erken tanısında daha etkin olunabilmesi için yeni belirteç ve tarama testlerine ihtiyaç vardır. Literatürde total antioksidan kapasite, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi ile erken doğum tehdidi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda erken membran rüptürü, idrar yolu enfeksiyonu v.b. gibi erken doğum tehdidini tetikleyecek bir çok ek faktör bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise tüm bu faktörlerin eşlik etmediği erken doğum tehdidinde total antioksidan kapasite, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Mauriceau 1668'de servikal değişikliklerin ve uterin kasılmaların, sıcak basması ve diğer çeşitli belirtilerle birlikteliğinin doğum eyleminin başladığına işaret eden temel bulgular olduğunu öne sürmüştür (12). Yatak istirahati ve enema verilmesine dayanan konservatif bir yaklaşımı öneren yazar bunun kişisel tecrübelerinde en az bir hastada mükemmel sonuçlar verdiğini söylemektedir. Mauriceau' nun kitabı bize erken doğum eyleminin klinik muayene bazında tanısının, oldukça detaylı tarif edilmesine rağmen, o zamanlarda bile doktorlar arasında anlaşmazlıklara yol açtığını göstermiştir (12).

2.2. TANIMLAR:

Normal Doğum: 37.-42. gebelik haftaları arasında gebeliğin sonlanması durumudur (1-8).

Erken doğum: 20. gebelik haftası ile 37. gebelik haftası arasında gebeliğin sonlanması halidir (1-8).

Abortus: 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya ağırlığı 500 gramdan daha az olan fetusun kaybedilmesidir (1-8).

Preterm Uterin Kontraksiyon (erken eylem tehdidi): 37. gebelik haftasından önce servikste herhangi bir değişiklik olmadan düzenli uterin kontraksiyonların olması halidir (4).

Perinatal dönem: 20. gebelik haftası ile doğumdan sonraki hayatın ilk 28 gününü içine alan dönemdir.

Neonatal (yenidoğan) dönem: Doğumdan sonraki hayatın ilk 28 gününü içeren dönemdir.

Low Birth Weight (LBW) : Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan yenidoğanlara denir (5).

Very Low-Birth Weight (VLBW) : Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanlara denir (5).

Extremely-Low Birth Weight (ELBW) : Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan yenidoğanlara denir (5).

Prematür Membran Ruptürü : Doğum eyleminin başlamasından önce koryoamniyotik zarların rüptüre olmasıdır (5).

Erken doğumun başlangıcında genellikle erken doğum eylemi mevcuttur.

Erken doğum eylemi; doğum ağırlığından bağımsız olarak gebeliğin 37 tamamlanmış haftasından önce meydana gelen, düzenli şekilde en az 30 dk süre ile her 10 dk içinde en az 2 kontraksiyon olması ve bu düzenli kontraksiyonların servikal silinme ve açılma meydana getirmesiyle sonuçlanmasındır (1-6).

Tıp tarihinde prematürite için ilk kriter bebeğin ağırlığı olarak belirlenmiştir. 1935'te American Academy Of Pediatrics tarafından prematürite 2500 gram ve altındaki bebekler olarak tanımlanmıştır. Fakat termde ancak intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan bebekleri de kapsadığı için, The World Health Organization (WHO) 1961 yılında gestasyonel yaşı kriter olarak, 37 haftanın altında ve 20 haftanın üzerinde doğumu gerçekleşen bebekleri prematür olarak tanımlamıştır. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG), 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumları "erken doğum" olarak nitelemiştir (3,5,11).

Klinik olarak gerçek erken doğum eylemini preterm uterin kontraksiyonlardan ayırmak güçtür. Creasy tanıda doğruluk için şu kriterleri getirmiştir: Uterin kontraksiyonlar (20 dakikada > 4 kontraksiyon) ve servikal dilatasyon (nulliparda ≥ 2 cm, multiparda ≥ 3 cm) ve servikal efasman (>%80) veya uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal değişikliklerin olmasıdır (5). En çok kabul görmüş olan kriter "servikal değişiklik" olmakla beraber aynı zamanda yanılmaya en çok neden olan da yine bu kriterdir. Bu tanımlama ACOG' un ve diğerlerinin teklif ettiklerine göre daha dar kapsamlı olmasına rağmen yine de Creasy' nin kriterlerinin hepsine uygun olan kadınların %50'sinden fazlası tedavi ile veya tedavisiz olarak termde doğurmaktadır (8).

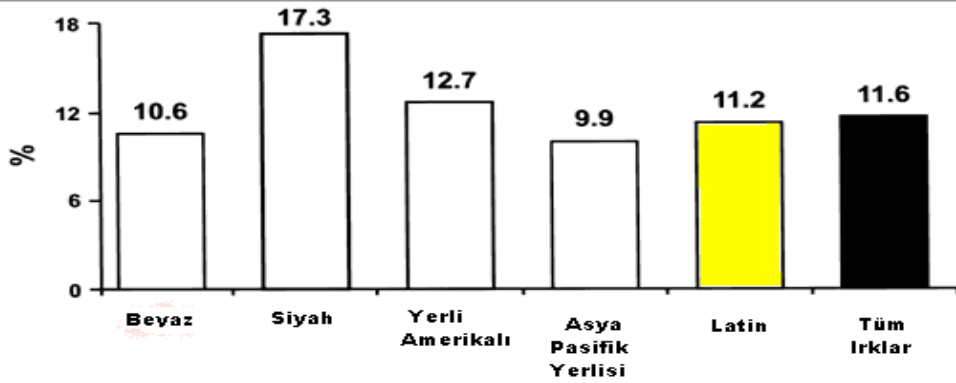
Başka bir alternatif yaklaşım ise belli bir gözlem süresi sonunda servikal değişikliklerin izlenmesidir. Utter ve arkadaşlarına göre "minimal" servikal değişiklik; başvuruda 1 cm açıklık olması ve başvuruda 3 cm'nin altında dilatasyonu olan kadınlarda yeni gelişen 1 cm açılma olması olarak nitelemiştirlerdir. Yaptıkları retrospektif bir çalışmada başvuru anında uterin kontraksiyonu olan ve ritodrin başlanmış olan kadınlarla,

“minimal” servikal değişiklikle başvurup gözlem altına alınan ve takipte bu tanımı aşan servikal değişiklik olursa tedavi başlanan kadınları karşılaştırmış ve arada maternal ve yenidoğan sonuçları yönünden farklılık saptamamışlardır (13). Benzer şekilde başka bir çalışmada, uterin kontraksiyonları mevcut ve servikal açıklıkları ≤ 2 cm olan kadınlar üç gruba ayrılmış ve bir grup sadece gözlem altına alınmış, birine subkutanöz terbutalin uygulanmış ve sonuncu gruba sadece intravenöz hidrasyon verilmiş; neticede gruplar arasında klinik sonuçlarda farklılık olmadığı bildirilmiştir (14). Alternatif ve henüz araştırma aşamasında olan bir yaklaşım ise servikovajinal sekresyonlarda hızlı fetal fibronektin testinin uygulanması ilk olarak 1991 yılında Lockwood ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (15).

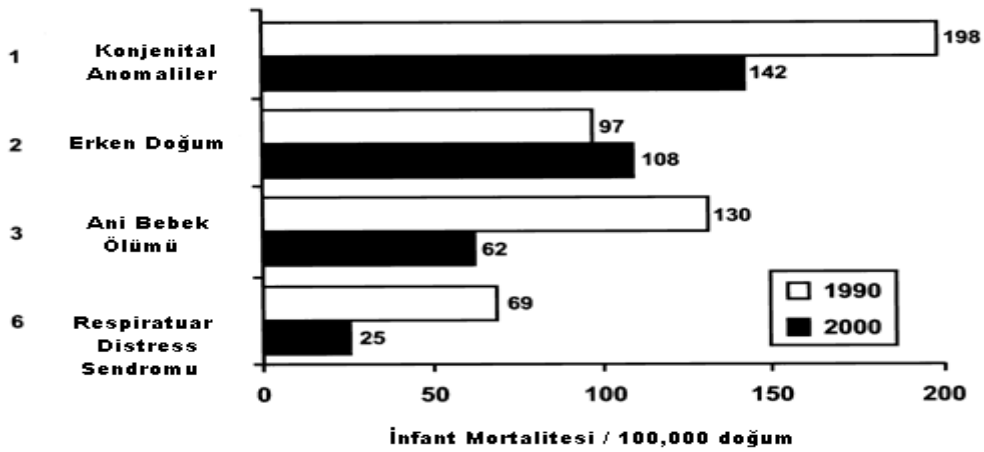
2.3. İNSİDANS

Erken doğum eyleminin gerçek insidansını, büyümesi kısıtlanmış yenidoğanları preterm yenidoğanlardan ayırmanın zorluğu nedeniyle tam anlamıyla saptamada zorluklar bulunmaktadır. Erken doğum eylemi insidansı Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) tekil ve çoğul gebelikler için 1981’de %9.4 iken, 1990’da %10.6’ya, 2000’de %11.6’ya ve 2001’de %11.9’a, 2006’da %12.8’e yükselmiştir (15,16). Preterm doğumların gestasyonel yaşa göre dağılımlarına bakacak olursak, en fazla oranda 34.-36. haftalarda %60-70 rastlamaktayız (15). İrklar arasında preterm ve LBW doğumlar açısından zenci popülasyonunda yaklaşık %50 daha fazla oranda gözlenmektedir. Tüm erken doğumların ortalaması yaklaşık %10-11’dir ve muhtemelen farklı popülasyonlarda mevcut olan risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Amerika Birleşik Devletlerinde özellikle son yıllarda Latin ırkında tekil preterm eylemlerde artış izlenmektedir (3),(Şekil 1).

ABD’ de yenidoğan mortalitesinin en önemli nedenleri 1990 ve 2000 yılındaki verilere göre ilk sırada konjenital malformasyonlar (198, 142.2/100,000 canlı doğumda) bulunmaktadır ve ani bebek ölümü 1990 yılında 2. sıradayken, 2000 yılında yerini erken doğumlara bırakmıştır (108.62/100,000 canlı doğumda) (3, Şekil 2).



Şekil 1 . Maternal ırka göre 37 haftadan önceki preterm doğumlar (2000 yılında).



Şekil 2. Amerika Birleşik Devletlerinde infant mortalite nedenleri.

Erken doğum, perinatal morbidite ve yenidoğan mortalitesinin en önemli sebebidir (5). Özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde uzun dönemde sakatlık ve ölüm riski önemli ölçüde artmaktadır (9). 2001 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 28000 infant ölümü olmuştur. Bu ölümlerin yaklaşık %51'ini çok preterm bebekler (32. gebelik haftasından küçük), %13'ünü orta derecede preterm (32.-36. gebelik haftaları) bebekler ve %1'ini de termde doğan bebekler oluşturmaktadır (3). Gestasyonel yaşa göre mortalite oranları Tablo 1' de gösterilmiştir.

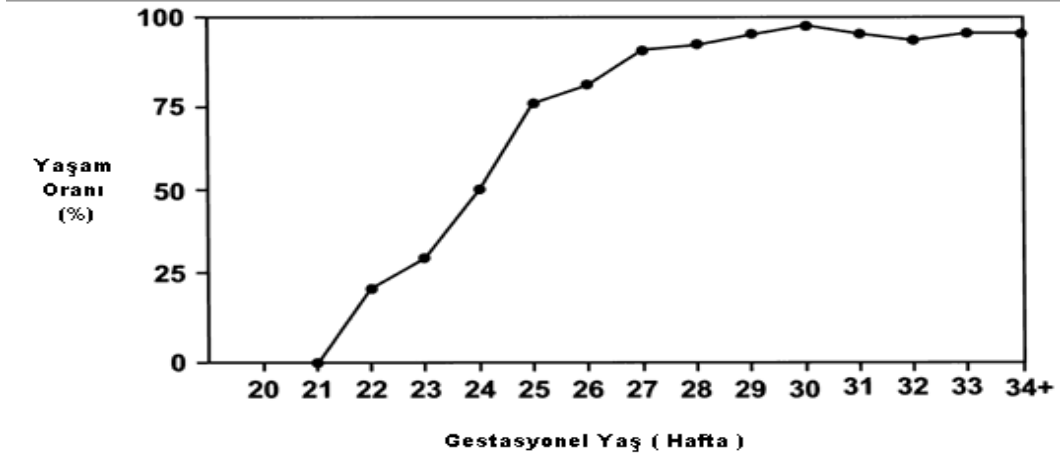
Tablo 1. Gestasyonel yaşa göre İnfant Ölümleri (2001).

	Canlı Doğumlar (%)	İnfant Ölümleri (%)
Total İnfant Sayısı	4.026.036 (100)	27.523 (100)
Doğumdaki Gestasyon Yaşı		
32 Haftanın altında	77.676 (1.9)	14.060 (51)
32 -36 Hafta Arası	390.623 (10)	3.538 (13)
37 – 41 Hafta Arası	3.235.790 (80)	8.221 (30)
42 Hafta ve Üzeri	274.065 (7)	809 (2.9)
Bilinmeyen	39.882 (1)	894 (3.2)

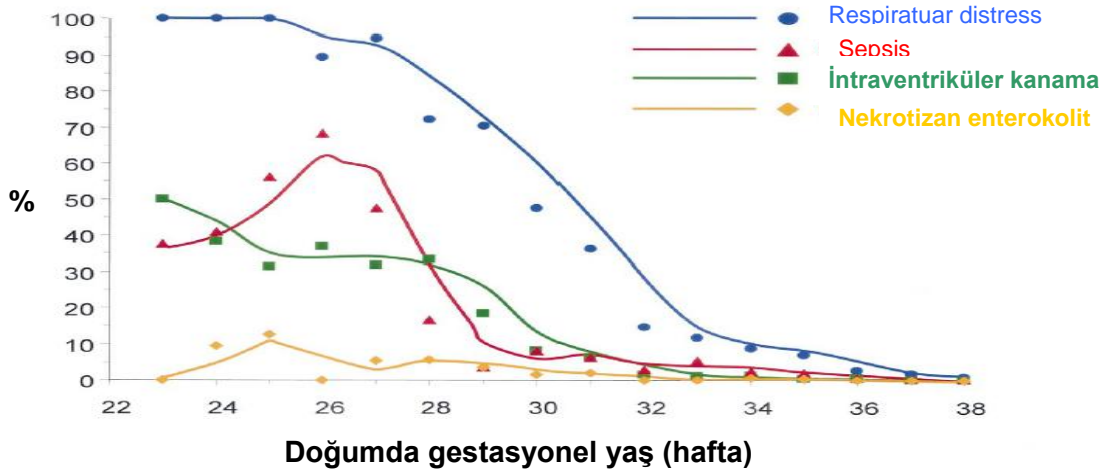
Özellikle VLBW bebeklerde daha az mortaliteye neden olan faktörler; daha büyük gestasyonel yaş, daha fazla doğum ağırlığı, kız cinsiyet, antenatal maternal kortikosteroid kullanımı ve yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımınıdır (5). Aynı gestasyonel haftada iseler tekil ve ikiz olarak doğan bebekler arasında yenidoğan mortalitesi ve morbiditesi açısından farklılık bulunmamaktadır (17).

Oldukça düşük doğum ağırlıklı infantların artmış yaşam oranı “viabilite eşiği”ni oldukça aşağı haftalara çekmiştir. 1998 yılında Stevenson ve arkadaşları yaptıkları gözlemlerde, ölüm, ciddi yenidoğan morbiditelerinin veya her ikisinin 26 haftadan önce sık olduğunu ve 24 haftadan önce neredeyse genel bir kanı olduğunu ifade etmektedirler. Perinatal mortalite ve morbidite 24. haftadan 26. haftaya ilerledikçe belirgin olarak azalmaktadır. 24. haftadaki %20’lik yaşam oranları 25. haftada %50’nin üzerine çıkmakta bir başka deyişle neredeyse yaklaşık %4’lük artış olmaktadır (3) (Şekil 3).

Prematür bebeklerdeki sık görülen perinatal morbidite nedenleri respiratuar distress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus, nekrotizan enterekolit, sepsis, apne, prematürite retinopatisi, hiperbilirubinemi ve sarılık, hipoglisemi, beslenme güçlüğü ve termal dengesizlikler gibi diğer yenidoğan yoğun bakım komplikasyonlarıdır (18). 8523 bebeğin neonatal morbiditelerinin gebelik haftasına göre dağılımı şekil 4’de gösterilmiştir.

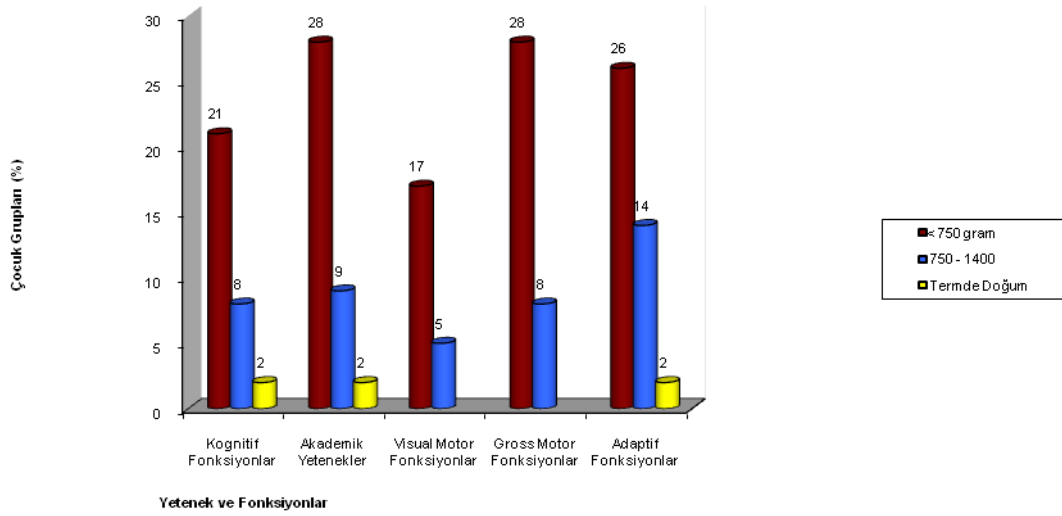


Şekil 3. Canlı doğan bebeklerde haftalara göre sağkalım.



Şekil 4. Canlı doğan bebeklerde haftalara göre morbidite

Doğumda 750 gramın altında olanlar, 750-1400 gram arasında olanlar ve termde doğan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada serebral palsi, ciddi vizüel defekt ve anormal kafa büyüklüğü 750 gramın altındaki bebeklerde daha yüksek oranda görülmüş ve aynı zamanda kognitif fonksiyonlar, akademik yetenek, vizüel-gross motor fonksiyonlar ve adaptif fonksiyonlarda da geri kaldığı saptanmıştır (19) (Şekil 5).



Şekil 5. Doğum ağırlığına göre bebeklerin yetenek ve fonksiyonlarının karşılaştırılması

Perinatal, neonatal ve bebek mortalitesi ile kısa ve uzun dönem morbiditesinin değerlendirilmesi özellikle 28. gebelik haftasından önce erken doğum riski bulunduğu çok büyük önem kazanmaktadır. Günümüzde sağkalım ve morbidite açısından dönüm noktası mevcut raporların ışığında 24.-25. gebelik haftası veya yaklaşık 600-700 gram olarak bildirilmekle beraber bu durumun tespitinde hem klinikler arasındaki yenidoğan bakım şartlarının farklılıkları, hem de obstetride doğumu planlanan canlı fetüslere göre doğum sonrası neonatoloji servisine alınan yenidoğanların sağkalım ve morbidite oranlarının daha yüksek bulunması (doğumdan hemen sonra veya transfer sırasında kaybedilen bebekler) nedeniyle literatürdeki makaleler arasında farklılıklar mevcuttur. Bu konudaki iki makalenin verileri Tablo 2’de sunulmuştur (20, 21).

Tablo 2. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre yenidoğan sağkalımı / morbiditesi

Faktör	Ortalama sağkalım (%)		Orta veya ciddi sakatlık(%)	
	Wood ve ark.	NICHHD	Wood ve ark.	NICHHD
Gestasyonel yaş (hafta)				
23	11	30	56	-
24	26	52	53	-
25	54	76	46	-
Ağırlık (g)				
401-500		11	-	*
501-600		27	-	29
601-700		63	-	30
701-800		74	-	28

*Bebek sayısı değerlendirme için çok az

NICHHD : National Institute of Child Health and Human Development

Neonatal mortalitede anlamlı bir eşik olarak 1600 gr ve neonatal morbidite için de 1900 gr doğum ağırlığı bildirilmiştir. Sağduyulu bir yaklaşım olarak erken doğum eylemini önlemek ve mümkünse 1900 gr üzerinde doğum ağırlığı olan bebekler elde etmek hedeflenmelidir (22).

1997’de yapılan bir çalışmada 1990 ve 1994 yılları arasında doğan 24.-26. haftalar arasındaki fetüsler nörolojik ve kognitif defektler açısından incelenmiştir 24. gebelik haftasında %72.5 oranında görülen nörolojik/kognitif defekt oranı, 25. haftada %53’e ve 26. gebelik haftasında da %37’e gerilemektedir (23).

Prematürite, özellikle morbiditenin en fazla olduğu 32. hafta öncesinde erken doğumların %40 kadarının temelinde yatan hafif intrauterin enfeksiyondan da köken alabilmektedir (18).

Yenidoğanların yaşaması için 500–750 gr arası bir doğum ağırlığı olası görünürken, çoğu yaşayan infantın gelişme geriliğine bağlı artmış maturitesi de bulunmaktadır. Örnek olarak Ginsberg ve arkadaşları, 380 gr ağırlığında bir infantın yaşadığı bildirilmiştir ama bakılacak olursa gestasyon yaşı 25^{3/7} hafta olarak raporda geçmektedir. Yenidoğan

mortalite ve morbiditesi esas olarak gestasyonel yaş ve buna bağlı olarak maturiteden daha az olarak da doğum ağırlığından etkilenmektedir (3).

Prematürite, ekonomik maliyeti nedeniyle de önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan bakım hizmetlerindeki maliyete ayrılan bütçe Tablo 3'de gösterilmiştir (3).

Tablo 3. Prematür bebeklerin ülke ekonomisine maliyeti

Doğum Ağırlığı	Doğum Sayısı	Bireysel Maliyet	Toplam Maliyet	Bebek Sağlık Harcamalarının Yüzdesi
≥ 2500	3.600.000	1.900\$	7.4milyar\$	65
< 2500	271.000	15.000\$	4 milyar\$	35
< 1500	57.000	32.000\$	1.8 milyar \$	16

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Erken doğum çoğunlukla sayısız ve çeşitli maternal risk faktörleri ve öncesinde bulunan klinik tanılar nedeniyle “multifaktöryel” bir antitedir. Erken doğum eylemi, prematür membran rüptürü, çoğul gebelik, preeklampsi, ablasyo plasenta, plasenta previa, vajinal kanama, intrauterin gelişmede retardasyon (IUGR), oligo-polihidramnios, fetal anomaliler, amnionit, servikal yetmezlik, medikal problemler (diyabet, pyelonefrit, bağ dokusu hastalıkları, hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar vb.) ve ilaç bağımlılığı nedeniyle ortaya çıkabilir (1).

Erken doğum eylemi anne ve/veya fetüsü tehdit eden bilinen medikal veya obstetrik nedenleri –örneğin maternal hipertansiyon, diyabet, plasenta previa vb.- takip ederse “**endikasyonlu erken doğum**”dan bahsederiz. Erken doğum eyleminin %25’ini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde tüm doğumların %1-4’ünde rastlanır (5). Erken doğum eyleminin kalan %75’ini membran rüptürü olsun olmasın spontan erken doğum eylemi oluşturmaktadır (3). Endikasyonlu erken doğum nedenleri (6) aşağıda sıralanmıştır:

- Preeklampsi (%42.5)

- Fetal distress (%26.7)
- İUGR (%10)
- Plasenta dekolmanı (%6.7)
- Fetal ölüm (%6.7)
- Maternal proteinüri (%5.7)
- Kronik hipertansiyon (%4.9)
- Mülleryan kanal gelişim anomalisi (%4.8)
- Yaş (%2.6)
- Önceki ölü doğum öyküsü (%2.2)

“**Spontan erken doğum**” maternal veya fetal herhangi bir hastalık olmadan erken doğum eyleminin meydana gelmesidir. Yaklaşık olarak erken doğumların %75’ini oluşturur (5,24).

2.4.1 ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm eylem için tanımlanmış olan risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (4).

1. Obstetrik komplikasyonlar:
 - a. Önceki veya şimdiki gebelikte,
 - i. Ciddi gebeliğe bağlı hipertansif durum
 - ii. Plasentanın anatomik bozuklukları (Örn. Ablasyo plasenta, plasenta previa, sirkumvallat plasenta)
 - iii. Plasental yetmezlik
 - iv. Prematür membran rüptürü
 - v. Poli-oligo hidramnios
 - vi. Birden fazla trimesterde vajinal kanama olması
 - b. Önceki prematür veya LBW bebek öyküsü
 - c. Düşük sosyoekonomik durum
 - d. Anne yaşı <18 veya >45
 - e. Gebelik öncesi aşırı düşük ağırlık (vücut kitle indeksi<19.8kg/m²)
 - f. Kafkas ırkı dışında ırk (özellikle zenciler)
 - g. Çoğul gebelik

- h. Gebelikler arasında kısa süre olması
 - i. Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
 - j. Önceki abortus
 - k. Serviks veya uterusu önceki laserasyon
2. Tıbbi komplikasyonlar:
- a. Pulmoner veya sistemik hipertansiyon
 - b. Böbrek hastalığı
 - c. Kalp hastalığı
 - d. Enfeksiyon (pyelonefrit, akut sistemik enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, fetotoksik enfeksiyon, maternal sistemik enfeksiyon, maternal intra-abdominal sepsis)
 - e. Ağır sigara içiciliği
 - f. Alkolizm veya ilaç bağımlılığı
 - g. Ciddi anemi
 - h. Malnutrisyon veya obezite
 - i. Sızıntı yapan benign kistik teratom
 - j. Perfore gastrik veya duodenal ülser
 - k. Adneksal torsiyon
 - l. Maternal travma veya yanıklar
 - m. Stresli yaşam ve iş koşulları (haftada >40 saat ayakta kalma)
3. Cerrahi komplikasyonlar:
- a. Her türlü intra-abdominal prosedür
 - b. Servikal konizasyon
 - c. Uterus veya servikte önceki insizyon varlığı (örn. sezaryen)
4. Genital traktus anomalileri
- a. Bikornuat, subseptat veya unikornuat uterus
 - b. Konjenital servikal yetmezlik

Preterm prematür membran rüptürü pek çok klinikte erken doğum eyleminin başlangıcında spontan erken doğum eylemi kadar önemli bir neden olarak görülmektedir (25). Sık görülen risk faktörleri ile spontan ve endikasyonlu erken doğum arasındaki ilişki ve relatif kuvvetleri çeşitli çalışmalardan derlenerek Tablo 4'te gösterilmiştir (26-28).

Tablo 4. Spontan ve endikasyonlu erken doğumda risk faktörleri

Spontan Erken Doğum	Odds Oranı	Endikasyonlu Erken Doğum	Odds Oranı
Çoğul gebelik	6	Proteinüri	5
Erken doğum öyküsü	4	Yüksek kan basıncı	4
2. trimester kanaması	≥2	Ölü doğum öyküsü	3.5
İdrar yolu enfeksiyonu	2	Akciğer hastalıkları	2.5
Yaş<18	2	Yaş>30	2.4
Zenci ırk	2	Bakteriüri	2
Düşük BMI	2		
Sigara içiciliği	1.5		
Sık kontraksiyonlar	1.5		

Çoğul gebelikler: Çoğul gebeliklerle erken doğum eyleminin ilişkisi iyi bilinmektedir. Çoğul gebeliklerin sayısı yardımcı üreme tekniklerinin kullanıma girmesiyle artış göstermiş ve neden olduğu erken doğum eylemlerinde de artış gözlenmiştir (16,29). Çoğul gebeliklerin yaklaşık %30-50'si 37 haftadan önce spontan olarak sonlanır. Bunun nedeni kısmen, çoğul gebelikte uterusun aşırı gerilmesine bağlıdır ve sonuçta dördüzlerde erken doğum eylemi insidansı %100 olarak bildirilmektedir. Özellikle artan steroid üretiminin de erken doğumu tetikleyeceği bilinmektedir. Superovulasyon ile ilişkili olan dolaşımda artmış olan relaksin seviyesinin bir sonraki gebelikte servikal yetmezliğe yol açıp erken doğumu tetikleyebileceği öngörülmektedir (15). Newman ve Luke (30) çoğul gebeliğin perinatal mortalite ve perinatal morbiditenin çeşitli kategorilerine olan katkısını incelemiştir. Çoğul gebelikler tüm doğumların %2.9'unda görülmekle beraber VLBW'in %25'inden, LBW'nin %21'inden, perinatal ölümlerin %13'ünden, yenidoğan ölümlerinin %16'sından sorumludur (30). Yine polihidramnioslu gebeliklerde %30-40 oranında erken doğum eylemi artar (4).

Asiste Reprodüktif Teknoloji (ART): Erken doğum eylemi yaygın olarak ovulasyon indüksiyonu yapılan örneğin invitro fertilizasyon (İVF), gamet intrafallopian transfer (GİFT) gibi durumlarda artar (31).

Obstetrik Öykü: Öyküsünde erken doğum olan hastada risk artışı en yüksek oranda görülmektedir. Erken doğum eylemi riski, bir önceki gebeliğinde erken doğum

eylemi olmuşsa ve daha önceki gebeliklerinde çok sayıda erken doğum eylemi yaşamışsa oldukça yüksektir. Takip eden gebeliklerdeki erken doğum riskleri Tablo 5 ve 6' da gösterilmiştir (15). Rekürren erken doğum eylemi olan hastalarda bu temayül ile transvajinal ultrasonografi ile ölçülen maternal servikal uzunluk arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (28).

Tablo 5: Takip eden 2. gebelikte Erken Doğum Eylemi (EDE) riski

	Bir Sonraki Gebelikteki EDE riski, %	28 haftadan önce gözlemlenen EDE riski, %
Önceden EDE hikayesi yok	9	0.23
Önceden EDE hikayesi var	22	
23-37. haftalarda EDE hikayesi var		5
28-34. haftalarda EDE hikayesi var		3
35-36. haftalarda EDE hikayesi var		1

Tablo 6: 3. Gebelikte gözlemlenen Erken Doğum Eylemi (EDE) riski

Obstetrik Hikaye	EDE Riski (%)
2 Erken Doğum Hikayesi olması	42
Her 2 doğumun 32-36 haftalar arası olması	33
Her 2 doğumun 32 hafta altında olması	57
İlk term doğumu takiben EDE izlenmiş olması	21
EDE'yi takiben term doğumun olması	13
2 kez normal doğum olması	5

Servikal uzunluk: Tekil ve çoğul gebeliklerde transvajinal ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluk ve erken doğum eylemiyle sürekli ve ters korelasyonlu bir ilişki vardır (5). Servikal uzunluğun 25 mm ve altında olması (10. persentil) 35. gebelik haftası öncesinde erken doğum için 6.5 (%95 güvenlik aralığı, 4.5, 9.3) kat artmış bir relatif riske denk gelir. 32. gebelik haftası öncesinde erken doğum için ise kısa serviksin getirdiği relatif risk artışı 7.7 kattır (%95 güvenlik aralığı, 4.5, 13.4).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon ve erken doğum arasında epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve klinik kanıta dayalı bir ilişki mevcuttur. Risk azalan gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar, 28-32. Haftalarda %15, 33-36. haftalarda %8 ve 36. haftadan sonra %5 olarak bildirilmiştir. Erken doğum eylemine yol açan mikroorganizmaların direkt olarak yada membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 ile prostaglandin üretimini gerçekleştirebildikleri bildirilmektedir. Aseptomatik bakteriürinin de erken doğum eylemi yapabileceği gösterilmiştir (15). Erken doğum ile ilişkili olarak uterusunda bulunan bakterilerin çoğu vajinal orjinlidir (32) .

Periodontal enfeksiyonu olan bayanlarda erken doğum eylem riski olabileceği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (15).

Tükrük Salgısı İçindeki Estriol: Goodwin (1996) ve Heine (1999) ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda artmış salivary estriol ile erken doğum riski arasında ilişki saptamışlardır (3) .

Uterin anomaliler: Erken doğum eylemi şansını artırır. Prematür servikal dilatasyonun (İnternal os'un bir cm'den büyük olması) 32. haftadan önce olması uterin aktivite riskini artırmaktadır (34). Dolayısıyla erken doğum eylemi insidansı artar (Tablo 7). Ayrıca 5-6 cm üzeri fibroidlerin varlığı da erken doğum riskini arttırmaktadırlar (15).

Tablo 7. Uterin anomalilerin erken doğum eylemine etkisi

Anomali	Hasta sayısı	Erken doğum eylemli hastalar	
		Sayı	Yüzde (%)
Unikornis	8	3	37
Didelfis	17	6	37
Bikornus			
Bikollis	5	4	80
Unikollis	66	18	27
Arkuat	33	6	18
Septum			
Komplet	24	1	4
İnkomplet	36	6	17

Bütün bu tanımlanmış faktörlere rağmen spontan erken doğumların yaklaşık %50'sinde ilişkilendirilebilen bir risk faktörü bulunamamaktadır (34).

Fetal Faktörler:

İleri derecede gelişme geriliği erken doğum eylemi riski atışına neden olur.

Erkek cinsiyeti de erken doğum riskini arttırmaktadır. Kız infantlardan daha fazla oranda erkek infantların plasentalarında annenin oluşturduğu bağışık yanıtı bağı olarak oluştuğu düşünülen kronik inflamasyona rastlanmıştır.

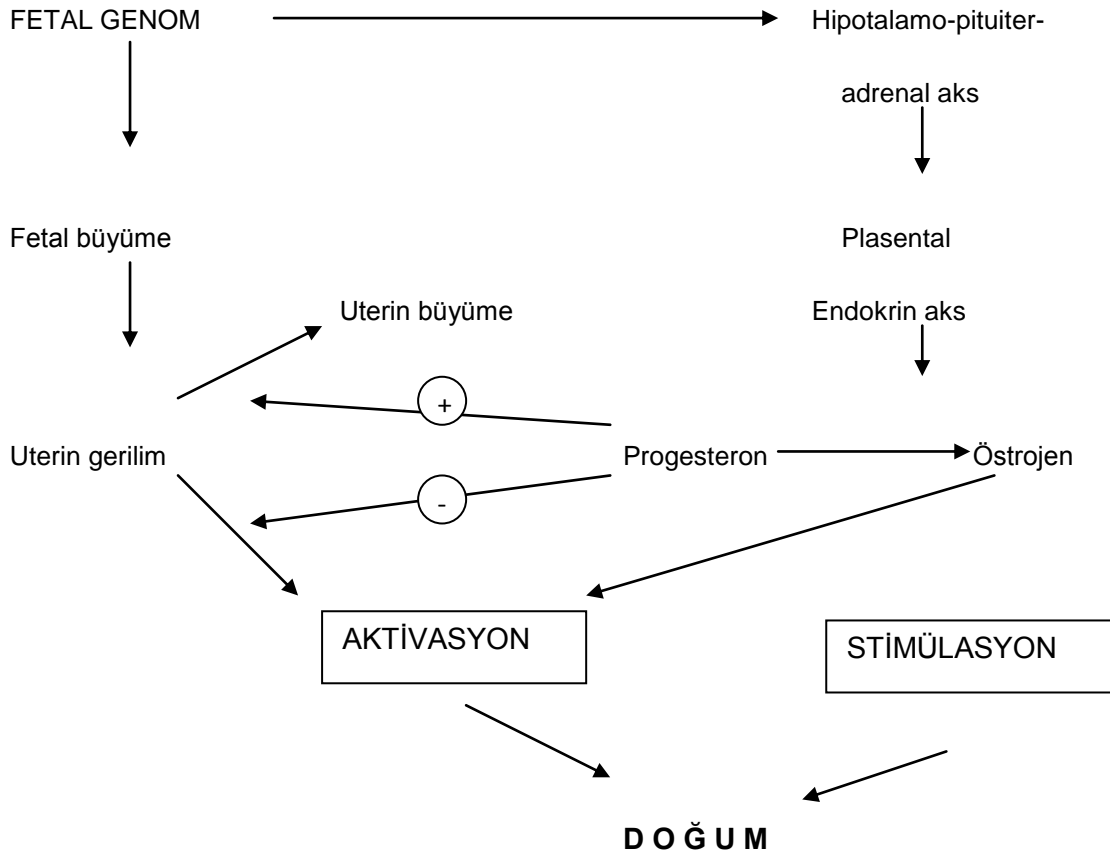
2.5. PATOFİZYOLOJİ

2.5.1 NORMAL DOĞUMUN FİZYOLOJİSİ

Doğumun olabilmesi için uterusun aktif ve düzenli kontraksiyonları olan bir kas kütlelerine dönüşmesi gerekir. Diğer yandan da uterus gevşeyerek fetusun geçişine izin vermelidir. Tetikleyen mekanizma ne olursa olsun sonuçta oluşan ortak yol uterus progesteron etkisinden östrojen etkisine geçiş, oksitosine duyarlılıkta artma, gap junction (konnekson) oluşumu ve prostaglandin aktivitesinde artıştır. Servikste ise prostaglandinler ve relaksin kollajenolizi arttırarak ve doku metalloproteinaz inhibitörlerinin etkisini ortadan kaldırarak kollajen düzeninde bozulmaya neden olur. Sonuçta serviks yumuşar ve açılır (35,36). Doğumu başlatan mekanizmanın tam olarak ne olduğu hala gizemini korumaktadır. Sonuçta doğumun başlaması fetüsün genomu tarafından dikte edilir ve uterin gerilmenin arttığı fetal büyüme yolağı ile fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksı aktivasyonunu içeren fetal endokrin yolağı üzerinden yürür. Bu iki yolak bağımsız değildir ve progesteron ve östrojendeki değişiklikler uterin gerilmenin myometrial aktivasyon ile ilgili genlerin ekspresyonlarının artışı modüle etmesini sağlar (Şekil 6) (37).

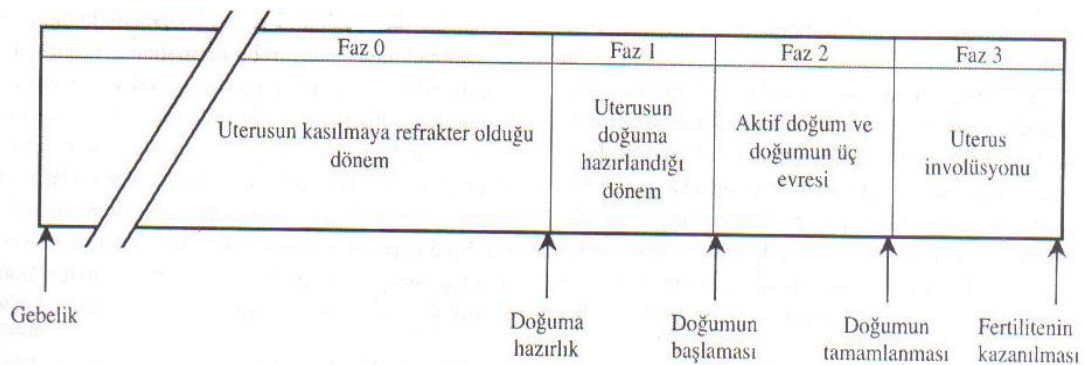
Primat dışındaki hayvanlarda doğumu başlatan temel eylemlerden birisi de doğuma yakın fetal adrenalde adrenokortikotropik hormona yanıtın artması, kortizol salgısında artış ve buna bağı progesteron seviyelerinde azalmadır. İnsanda bu ilişki gösterilememiştir. Gebeliğin son ayında fetal östriol yapımı artar ve bu fetusun doğuma hazır olduğuna dair bir işaret olarak düşünülebilir. Progesteron uygulamasının term veya erken doğumu

geciktirici etkisi gerçek anlamda gösterilememekle beraber antiprogesteronlar olan RU-486 (mifepriston) ve ZK-98299 (onapriston)'un uterus ve serviksteki etkileriyle doğumu başlatması progesteronun doğumun başlamasını önlemedeki rolünü akla getirmektedir (36).



Şekil 6. Fetal genom tarafından başlatılan doğum eylemi

Gebelik, myometriyum ve servikste oluşan olaylara göre dört faza ayrılır (36) (Faz 0, faz 1, faz 2 ve faz 3) (Şekil 7).



Şekil 7. Gebelikte uterusun fazları

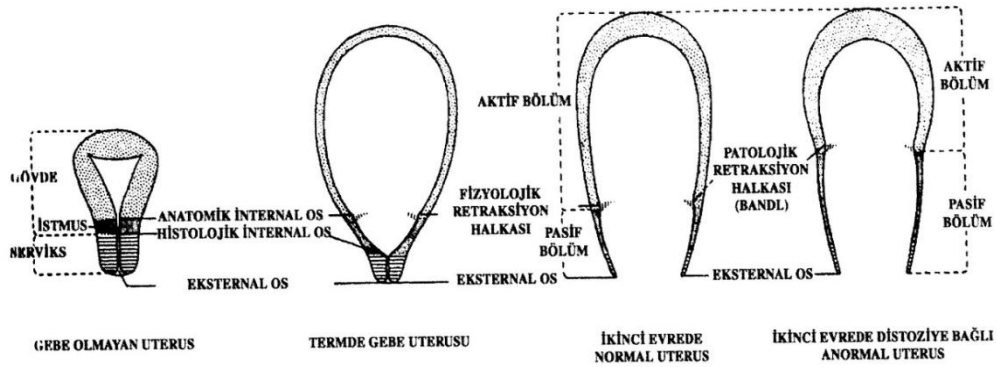
Faz 0: Uterusun sessizlik dönemi olarak adlandırılır. Nadiren oluşan kontraksiyonların büyüklüğü 20 mmHg'den küçüktür. Serviks serttir ve kısalmaz. Sessizliği sağlayan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmez, fakat muhtemelen inhibitör ve stimülatör faktörler arasında kompleks bir denge olduğu düşünülür. Endojen uterotoninleri yıkan veya inaktive eden enzimlerde özellikle progesteron etkisiyle artış olur. Bu enzimlerin bazıları: Prostaglandinler-prostaglandin dehidrogenaz, endotelin-enkefalinaz, oksitosin-oksitosinaz, histamin-catechol-O-metil transferaz ve anjiotensin-II-anjiotensinaz'dır (25).

Faz 1: Uterusun uyanış dönemidir. Gebeliğin 36. haftasından aktif doğum eyleminin başlamasına kadar geçen süredir. Uterusta myometrial oksitosin reseptörlerinin sayısında yaklaşık 50 kat artış olur ve myometrial hücreler arasında gap junctionlar artar. Gap junctionda artış spontan term ve erken doğumda gözlenir. Myometrial hücreler sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu kapasitesine yeniden kavuşur. Uterusta uterotoninlere verilen kontraktıl cevap artar ve genellikle ağrısız kontraksiyonlar gözlenebilir. Bu dönemde serviksin kollajen içeriğinde parçalanma ve yeniden düzenlenme olur. Dekorin gibi bazı glikozaminoglikanların miktarı artar ve su tutulması olur. Tüm bunların sonucunda serviks yumuşar. Alt uterin segment oluşur.

Faz 0'ın sonuna doğru görülmeye başlanan düzensiz frekanslı ve düşük amplitüdümlü kontraksiyonlara Braxton-Hicks kontraksiyonları denir. Özellikle 30. gebelik haftasından sonra ve faz 1 süresince Braxton-Hicks kontraksiyonlarının frekansı artar. Bu dönemde uterusun kontraksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla "Montevideo ünitesi" terimi ortaya atılmıştır. Montevideo ünitesi 10 dakika içerisinde oluşan kontraksiyonlarının amplitüdlerinin toplamını ifade eder. Yapılan çalışmalar uterus aktivitesinin 80-120 montevideo ünitesine ulaşmasından sonra faz 2'nin başladığını göstermiştir (25). Bu aktivite 10 dakikada üç adet 40 mmHg amplitüdümlü kontraksiyonlara karşılık gelir.

Faz 2: Aktif doğum ile eşanlımlıdır. Uterus kontraksiyonları artar, serviksin silinmesi ve açılmasını takiben fetüs ve plasentanın doğumuyla sonuçlanır. Üç evreye ayrılmıştır.

Evre 1: Uterus kontraksiyonları sonucunda serviksin silindiği ve açıldığı evredir. Servikal kanal 10 cm açıldığında son bulur. Uterus kontraksiyonları on dakikada 3-5 kez oluşur. Uterusun kontrakte olan kısmına “aktif bölüm”, bu kontraksiyonlar sonucunda incelişen alt kısmına da “pasif bölüm” denir. Bu iki kısmın kesiştiği yerde oluşan bölgeye “fizyolojik retraksiyon halkası” denir. Eğer fetüsün doğum kanalında ilerlemesini engelleyen bir durum varsa bu bölge belirginleşir ve buna “Bandl halkası” veya “patolojik retraksiyon halkası” denir (36) (Şekil8).



Şekil 8: Uterusta termde ve doğumda oluşan halka ve bölümler

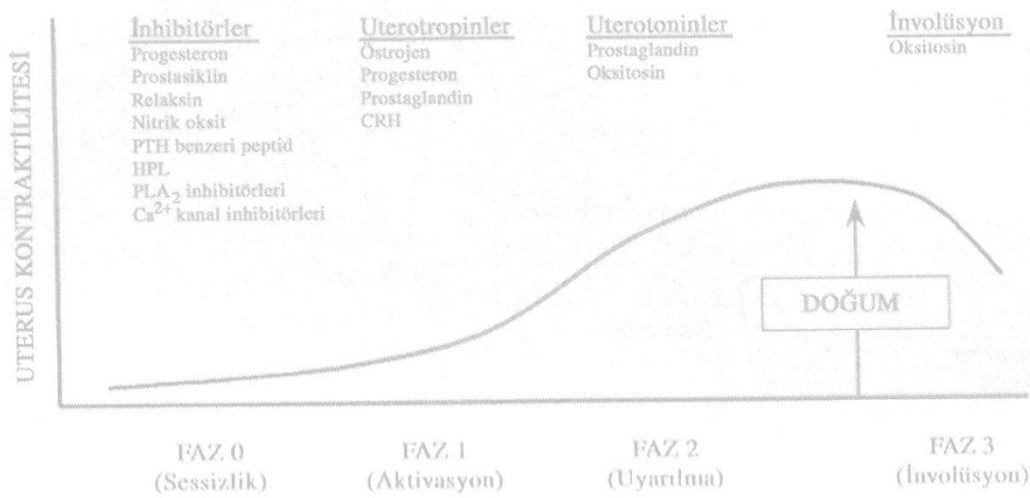
Servikal silinme ve açılmayı sağlayan iki kuvvet, uterus içindeki hidrostatik basınç ve fetüsün prezente olan kısmıdır. Uterus kontrakte olduğunda uterus içi basınç artar.

Evre 2: Serviksin tam açılmasından fetüsün doğumuna kadar geçen süredir. On dakikada 5-6 kez oluşan 80-100 mmHg amplitüdü olan uterus kontraksiyonları tipiktir. Kontraksiyonlar 60-80 saniye sürer ve daha sonra gevşeme olur. Bu gevşeme uterus kan akımının sağlanması için gereklidir.

Evre 3: Fetüsün doğumundan plasentanın doğumuna kadar süren dönemdir.

Faz 3: Loğusalık dönemine karşılık gelir. Bebeğin emzirilmesi, uterusun küçülerek eski haline dönmesi (invölüsyon), ovülasyon ve fertilitenin tekrar kazanılması bu dönemde olur. Emzirme süresinin uzaması ile faz 3 uzayabilir (36).

Myometriyum faz 0'da, progesteron, relaksin, prostasiklin, parathormon-related protein ve nitrik oksit (NO) tarafından inhibe olur ve düzenli uterin kasılmalar oluşmaz (37). Faz 1'de hipotalamo-pituiter-adrenal aks etkili olup östrojen ve progesteron temel mediatörlerdir. Faz 2'de uterotonin dediğimiz oksitosin ve prostaglandinler rol alır. İnvölüsyon fazı olan faz 3 ise oksitosinin etkisindedir Doğumun fazları ve bu fazlarda etkili olan mediatörler Şekil 9' da gösterilmiştir (36).



Şekil 9: Gebeliğin farklı dönemlerinde baskın olan faktörler

2.5.2. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Spontan erken doğumların yaklaşık %30'u prematür membran rüptürü varlığında, %20-25'i intraamniyotik enfeksiyon ile ilgili oluşurken, %25-30'unun nedeni halen açıklanamamıştır (38). Spontan erken doğum uterusun sessizliğini sağlayan mekanizmaların bozulması sonucu oluşabilir. Bunun en ilginç örneklerinden biri nedeni açıklanamayan preterm doğumların %15'inin koryonunda saptanan 15-hidroksi (OH)-prostaglandin dehidrogenaz eksikliğidir. Bu durumda amniyondaki prostaglandinlerin myometriuma ulaşması kolaylaşır ve kontraksiyonlara neden olabilir. Progesteron 15-OH-prostaglandin dehidrogenaz aktivitesinin devamlılığını sağlarken, kortizol, betametazon ve deksametazon gibi glukokortikoidler ile tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin

(IL)-1 β gibi sitokinler 15-OH-prostaglandin dehidrogenaz mRNA sentezini azaltırlar (Şekil 10). Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) placenta, amnion, desidua ve myometriumda sentezlenir ve plazma seviyesi normal gebeliğin son 6-8 haftasında anlamlı ölçüde artar. Erken doğum yapan annelerde de CRH seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (39).

Son 20 yıldaki gelişmelerin ışığında komplike bir tablo karşımıza çıktı ve bu bilgiler 4 temel patolojik yolağın varlığını göstermiştir.

- 1. Maternal / fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın aktivasyonu**
- 2. İnflamasyon**
- 3. Desidual kanama**
- 4. Patolojik uterin distansiyon**

Bu yolaklar maternal-fetal çevrede endojen (değiştirilemez faktörler; maternal ve fetal inflamatuvar yanıt, endokrin ortam, servikal uzunluk) ve ekzojen, (muhtemelen değiştirilebilir faktörler; periodontal enfeksiyon, genital traktus mikroflorası, yaşam tarzı tercihleri, sigara vb.) karakteristiklere sahiptir. Şekil 10'da bu yolaklar özetlenmektedir (5). Erken doğum eyleminde bu yolakların birden fazlası çalışabilir. Bu yolaklar sonuçta desidua ve fetal mebranların aktive edilerek doğumu, mebran rüptürünü veya ikisini birden başlatan ve ortak bir hipoteze açılan caddelere benzetilebilir.

1. Maternal / fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın aktivasyonu: Fizyolojik maternal/fetal hipotalamik pituiter aksın prematür aktivasyonu maternal-fetal stresi arttıran ve artmış CRH ve östrojen seviyelerinin aracı olduğu koşullarda gerçekleşebilir. Annede stres oluşturan psikososyal faktörler, fetusta stres oluşturan hipoksi, enfeksiyon, kanama gibi faktörler annede ve fetusta (plasental-amniokoryon-desidual) CRH ve plasental östrojen salgısını arttırlar. CRH prostaglandin salgısını plasental-amniokoryon-desidual hücrelerde artırır ve östrojen de myometriumu aktive eder (5,35). Kısacası özellikle bir plasental saat programlamışçasına CRH'nin artmış salınımı ile ve fetal pituiter bezden ACTH'nin artmış salınımı ve dolayısı ile plasental östrojenik bileşkelerin üretimi ile myometriyum aktivasyonu yani doğum eyleminin aktive edildiği düşünülmektedir (15).

2. İnflamasyon: Enfeksiyonlar hem kollajen yıkımını arttırarak fetal membranların rüptürüne neden olurlar, hem de sitokinler ve prostaglandinler aracılığı ile doğum eylemini

başlatırlar. Asendan genital traktus veya ciddi sistemik enfeksiyonlar, uterotoninlerin (örneğin prostaglandinler endotelinler, lökötienler) ve proteazların (örneğin matriks metalloproteinazlar-kollajenazlar, plazmin) üretimini kolaylaştıran IL-1 ve TNF-1 salgılayan sitokin ağlarının aktivasyonuna yol açar (5). Etki IL-1 ve TNF aracılı üretilen, IL-6 (prostaglandin aktivasyonunu kolaylaştırır) ile IL-8'in (elastaz ve kollajenaz salınımına neden olan bir granülosit kemoatraktanı) salınımı ile daha da artar. Bakterilerin kendileri fosfolipazlar salgılayarak serbest araşidonik asit miktarını ve prostaglandin yapımını artırırlar. Bakteri endotoksinleri ile uyarılan polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar prostaglandin, matriks metalloproteinazları (MMP) ve IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler salgırlar (40). Hem enfeksiyon, hem de konakçının inflamatuvar cevabı siklooksijenaz-2 ekspresyonunu uyararak prostaglandin yapımını artırırlar.

3. Desidual kanama: Dekolmanlar desiduanın hücrese reseptörlerine bağlanarak lokal proteazı ve prostaglandin üretimini aktive eden lokal trombin üretimine neden olur. Trombinin uterotonik etkisi gösterildikten sonra desidual kanama üzerindeki dikkat artmıştır (41). Ablasyo plasenta desidual kanamada bariz bir kaynaktır, fakat maternal-fetal ara yüzde daha az derecelerdeki kanamalar, ikinci trimesterdeki vajinal kanama ve artmış maternal serum alfa-fetoprotein ilişkisini ve müteakip erken doğumu açıklayabilir (42).

4. Patolojik uterin distansiyon: Çoğul gebelik, hidramnios ve dietilstilbestrol maruziyeti veya konjenital mülleryan kanal defektlerine bağlı uterin anomaliler fetal membranlar ve/veya myometriyumun aşırı gerilmesine neden olur ve bu da myometrial aktivasyona (artmış gap junctionlar, oksitosin reseptörleri ve PGF_{2 α} sentaz) veya fetal membranlardan sitokin (IL-8) üretimine neden olur (5).

Relaksin de erken doğumun oluşmasında rol oynar. Relaksin fetal membranlarda, desidua ve plasentada sentezlenir. Spontan uterin kontraksiyonları engeller, myometriyal siklik adenzin monofosfatı (cAMP) yükseltir. cAMP bağımlı protein kinazın etkisiyle oluşan fosfatidil inozitol döngüsünü indükleyen oksitosini inhibe eder (43). Özellikle MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u artırır (44).

Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan kadınlarda erken doğumun daha fazla görülmesinde relaksinin rolü olduğu düşünülmektedir. Ovulasyon indüksiyonu sonucu oluşan birden fazla korpus luteum hiperrelaksinemiye yol açmaktadır (45).

Aktivin, trofoblast ve fetal membranlar tarafından salgılanan bir heterodimer glikoproteindir. Üç formu bulunur. Bunlar; aktivin A, aktivin AB ve aktivin B'dir. Aktivin A maternal plazmada gebelik boyunca progresif olarak yükselir. Aktivin A prostaglandinleri uyarır (40).

Sonuçta bu dört patojenik mekanizma ayrı biyokimyasal başlatıcılardan da köken alsa ortak bir sonuca; fetal membranda, desidua ve servikte artmış proteaz ve uterotonin (örneğin prostaglandin) salınımına yol açar. Sonuç membran rüptürü, servikal değişiklik ve progresif uterin kontraksiyonlar ve erken doğumdur (46).

Enfeksiyon kültür ve histoloji gibi geleneksel belirteçlere dayanarak spontan erken doğumların %20-%40'ından sorumlu tutulmaktadır (5). Gebelikte kısalmış veya dilate bir serviks yoluyla vajinal mikroorganizmaların asendan geçerek desidua ve koryoamnionu enfekte etmesi genital traktus enfeksiyonu ile prematürite arasındaki ilk açıklama olarak ortaya sürülmüştür. Bakteriyel yan ürünler prostaglandin sentezinin uyarılmasından sorumlu olabilir:

- Bakteriyel fosfolipaz prekürsör araşidonik asiti amniyondan serbestleştirir ve artmış prostaglandin sentezine yol açar.
- Gram negatif organizmalar desidua veya membranların endotoksin ile uyarılması sonucu prostaglandin üretimine yol açabilir.
- Gram pozitif organizmalar peptidoglikanları aracılığıyla prostaglandin serbestleştirici etki gösterebilir.
- Fosfolipaz A₂ fetal membranların lizozomunda yer alır. Lizozomdan fosfolipaz A₂ salınıncı uterin kontraksiyonlara yol açacak şekilde prostaglandin sentezlenebilir (5).

Enfeksiyon ile erken doğum arasındaki ilişki 2. ve 3. trimesterdeki servikovajinal sıvıda fetal fibronektin çalışmaları ile daha da iyi anlaşılmıştır.

Fibronektin fetal membranlar ile desidua arasında adeziv olarak rol alan bir ekstrasellüler matriks proteindir. Gebeliğin ilk yarısında servikal salgılarda bulunması sık iken doğumda tekrar ortaya çıkana dek daha sonra nadiren bulunur. 22. ile 34. gebelik haftalarında servikal mukusta bulunması maternal-fetal ara yüzde olan hasarı veya bozulmayı gösterdiği düşünülmektedir. 13. ile 28. gebelik haftaları arasında servikal

mukusta bulunması özellikle pozitif sonucundan sonraki ilk 4 hafta içinde artmış erken doğum riskine ve aylar sonra da anne ve bebekte enfeksiyöz morbiditeye işaret ettiği son dönemdeki çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Preterm Prediction Study'de 32. gebelik haftasından önce doğuran ve pozitif fibronektin sonucu olan kadınların hepsinde histolojik olarak koryoamnionit bulgusu olduğu gösterilmiş ve klinik koryoamnionit geliştirme risklerinin 16 kat, yenidoğan sepsisi olma risklerinin 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (47).

Bakteriyel vajinozisi erken doğum eylemiyle ilişkilendiren çalışmalara fibronektin katıldığı zaman, bakteriyel vaginosis ile erken doğum eyleminin sadece vajinal sıvıda fibronektin bulunduğu zaman ilişkili oldukları gösterilmiştir (28). Bu da bakteriyel vajinozisi ile alt değil de üst genital traktus kolonizasyonunun erken doğum patogenezinde önemli olduğunu düşündürmektedir.

Platelet aktive edici faktörü (PAF) amniotik sıvıda gösterilmiştir. Bu ajan, fetal akciğer ve böbreklerden salınır ve bebeğin enfeksiyona karşı cevabını gösterir (48).

Rhesus preterm maymunlara Grup B Streptokokları, intraamniotik olarak verildiğinde sitokinlerin ve prostaglandinlerde yükselme gözlenmiş (PGE_2 ve $F_{2\alpha}$) ve uterin kontraksiyonlar oluşmuştur (49).

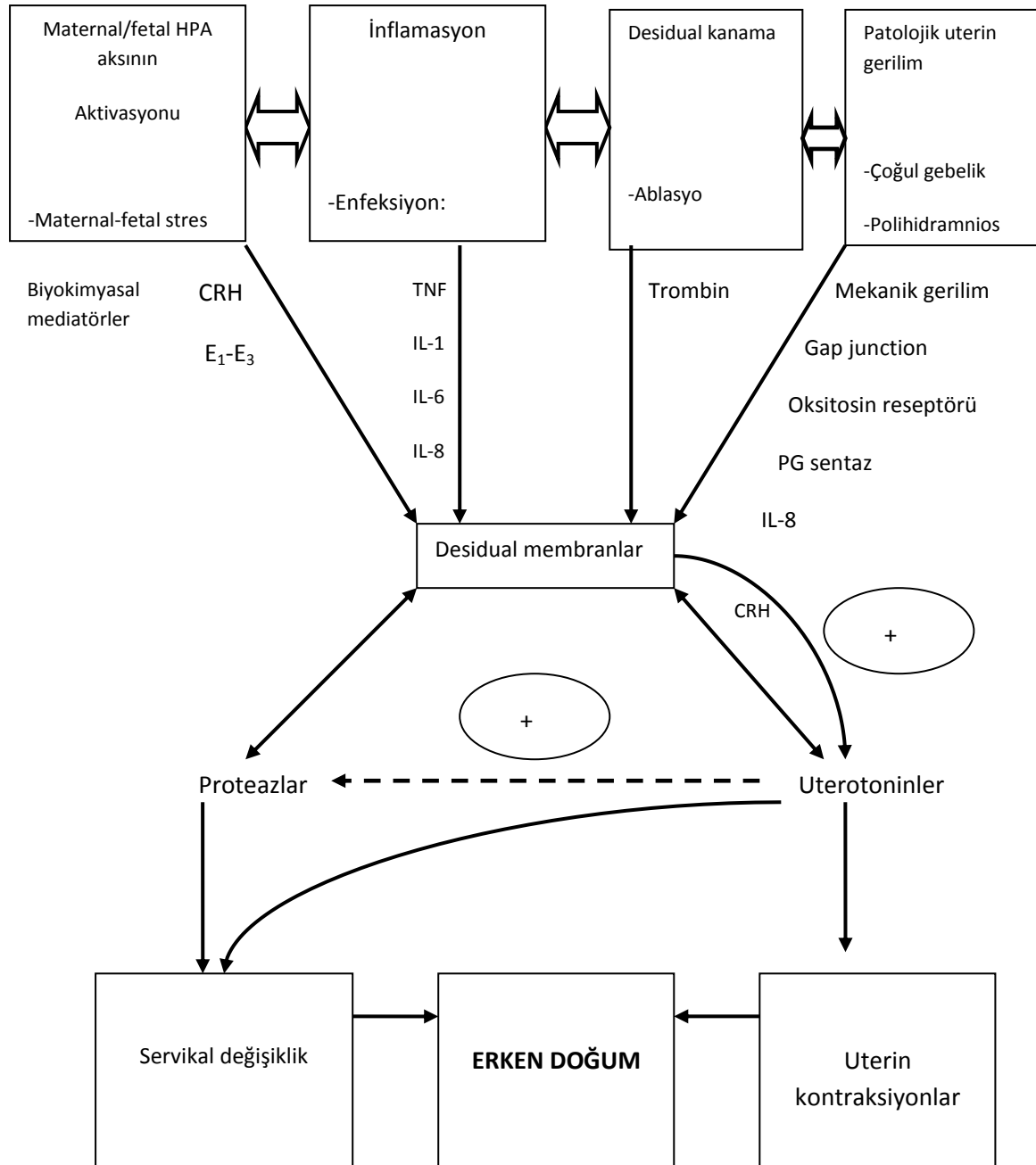
Bakteriyel vajinozisi; spontan erken doğum eylemi, preterm membran rüptürü, koryon ve amnionun enfeksiyonundan sorumlu tutulmuştur (50,51). 2000 yılında yapılan prospektif bir çalışmada vaginal pH'nın 5'den büyük olmasının, $pH < 4.7$ olmasına göre erken doğum eylemini daha fazla indüklemekte olduğunu, yine gram boyama skorunun 9 ve 10 olmasının 7 veya 8'den az olmasından daha fazla etkilediğini göstermişlerdir (52). Trikomonas ve candida vajinitinde %30 oranında erken doğum eylemi artmaktadır. Klamidyal enfeksiyonların erken doğum eyleminin arttırdığını bildirmiştir (5).

İntrauterin enfeksiyona maruziyet sadece erken doğum eylemine değil, pek çok bebek morbiditesine de (respiratuar distress, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit) neden olabilmektedir (53).

Son günlerde oksidatif stresin de erken doğum eylemi ile ilişkili olabileceği gündeme gelmektedir. Yapılan yeni çalışmalar bulunmaktadır. Nitrojen dioksidin (NO_2) doku yapısındaki bileşenleri (protein, lipid) okside etme ve organizmanın antioksidan

kapasitesini baskılama yeteneğiyle erken doğum eylemine neden olduğu yönünde görüş bildirilmiştir. Artmış oranda lipid peroksidasyonunun erken doğum eylemi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54).

Halen erken doğum eylemine yol açan faktörlerin çeşitliliği ve klinik tanıların çokluğu yapılan yeni araştırmalara konu olmakta ve patofizyolojik hipoteze yeni halkalar eklemektedir.



CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon, E₁: Östron, E₃: Östriol

TNF: Tümör nekroze edici faktör, IL: İnterlökin, PG: Prostaglandin

Şekil 10. Erken doğum eylemindeki temel patojenik yollar

2.6. ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE TANI

2.6.1 ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: Erken doğum eyleminin

öngörülmesi veya taranması çabaları, artmış riski olan kadınlarda gebeliğin sonucunu olumlu etkileme amacıyla yapılabilecek tedaviye imkan vermesi açısından çok önemlidir. Risk faktörleri taşıyan kadınlarda (önceki erken doğum, genital traktus enfeksiyonu, artmış uterin kontraksiyonlar, çoğul gebelik, sosyal dezavantaj, şüpheli servikal yetmezlik ve/veya ultrasonografi ile belirlenmiş kısa serviks ve pozitif servikovaginal fetal fibronektin testi) erken doğumun profilaksisini amaçlayan çalışmalar yapılmış ama başarı sağlanamamıştır (5,11). Son dönemde yayınlanan iki raporda ise daha önce anamnezinde erken doğum öyküsü bulunan kadınlarda erken doğumun destekleyici progesteron (17 hidrokspirogesteron kaproat i.m. haftada bir veya intravajinal progesteron) verilerek önlenmesine yönelik yayınlar bildirilmiştir (55,56).

Günümüzde klinisyene erken doğum eyleminin öngörülmesinde yardımcı olması beklenen teknikler kabul edilebilir özgüllükte olmakla beraber risk altındaki bireylerin seçimi için duyarlılıkları yüksek değildir. Yüksek risk taşıyan kadınlar saptansa bile gebeliği belirgin şekilde uzatacak metodolojiler orta derecede etkindir. Klinik risk faktörlerine ilaveten (öykü, vücut kitle indeksi vb.) risk belirlenmesinde kullanılan teknikler uterin kontraksiyonların frekansı, servikal uzunluğun ölçümü ve biyokimyasal belirteçlerdir (34).

Uterin kontraksiyonların frekansı: Bu konudaki en kapsamlı çalışmayı Moore ve arkadaşları gerçekleştirmiştir (57). Gebeliğin son yarısında haftada iki kez 109 kadında 24 saat boyunca kontraksiyon sıklığını monitorize etmişler ve uterin aktivitenin çoğunluğunun gece olduğu diurnal bir ritm bulmuşlardır. Dikkat çekici bir nokta tamamen normal olan bir gebelikte gözlenen kontraksiyon frekansındaki çok büyük orandaki bireysel değişkenliktir ki bu erken doğum için risk yüksek risk taşıyanları belirleyecek spesifik bir

kontraktilite frekansını belirlenememesine yol açmaktadır. Sonuçta ACOG erken doğum eyleminin öngörülmesinde uterin aktivitenin monitorizasyonunun yeri olmadığı sonucuna varmıştır (11).

Servikal uzunluğun değerlendirilmesi: Doğum yaklaştıkça serviks kısalır, yumuşar, öne döner ve dilate olur. Bu değişiklikler gestasyonel yaştan bağımsız olarak, doğumdan haftalar önce başlar. Dijital muayene servikal matürasyonu göstermede kullanılan geleneksel bir metoddur, fakat bu değişiklikleri nicelleştirmek sıklıkla zordur.

Transabdominal ultrasonografi ile serviksi yeterince görüntüleyebilmek için mesanenin doldurulması gereklidir. Servikal kılma ve hunileşme gözden kaçabilir. Bu nedenle transvajinal yol tercih edilmelidir. Prob mümkün olduğunca geriye doğru çekilerek serviks üzerine baskı yapılması engellenir. Böylece servikte herhangi bir distorsiyon veya elongasyon olmaz. Bu servikal görüntüleme metodu Iams ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (58). Transvajinal ultrasonografi erken doğum eylemini öngörmeye dijital muayeneden daha üstündür (1). Daha kısa, dilate ve yumuşak serviksi olan kadınlarda daha yüksek oranda (13 kat daha fazla) erken doğum eylemi görülmekle beraber erken doğum eylemini öngörmeye sensitivitesi düşüktür. 24.-28. gestasyonel hafta aralığında servikal uzunluk 35-40 mm iken, 32. gestasyonel haftada 30-35 mm'ye düşer. Servikal uzunluğun kısalması ile birlikte erken doğum eyleminin riski artar. Servikal uzunluğun 35 mm olması durumunda erken doğum eylemi riski %2 iken, 13 mm olması durumunda erken doğum eylemi riski %14'e çıkar (1). Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluğun 25 mm ve altında ölçülmesi elle muayeneden çok daha fazla tanıya yardımcıdır ve 35 hafta öncesinde erken doğumu öngörmeye sensitivitesi %47 ve pozitif prediktif değeri %37 olarak değerlendirilmiştir (34). Median servikal uzunluğu 24-28. haftalarda 35 mm olan kadınlardaki risk, serviksi 40 mm olan (75. persentil) kadınlara göre daha fazladır. Sonuçta servikal silinmenin erken doğumdan haftalar ve hatta daha da önceden başlaması nedeniyle servikal uzunluk en güçlü prediktör testtir (5).

Biyokimyasal belirteçler: Erken doğumla ilgili maternal kanda çok sayıda belirteç çalışılmıştır (Alkalin fosfataz, alfa-fetoprotein, beta-2-mikroglobulin, CRH, C-reaktif protein, ferritin, IL-6, ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), makroglobulin, laktoferrin). Amniotik mayide lökosit sayımı (>50 hücre/mm³), IL-1, IL-6 (amniotik kavitenin mikrobiyal invazyonun

saptanmasında, spontan erken doğum riski yüksek olan gebeliklerin saptanmasında duyarlı ve hızlı bir testtir), TNF- α , proteaz, platelet aktive edici faktör (özellikle tokolizin başarısız olduğu olgularda düzeyi çok artar), endotelin-1 ve 2 gibi pek çok belirteç çalışılmıştır. Fakat amnion mayinin incelemesi invaziftir ve bu nedenle tercih edilmemektedir (3). Bunlardan artmış CRH, alkalin fosfataz ve alfa-fetoprotein seviyeleri 24.-28. gebelik haftalarında değerlendirildiğinde erken doğum eylemi için anlamlıdır. Alkalin fosfataz ve alfa-fetoprotein için odds oranı 4'ün üstündedir ama 24. haftada sensitiviteyi sırasıyla %15 ve %35'tir, pozitif prediktif değerleri %81 ve %72'dir.

Spontan erken doğum için günümüzde eldeki en iyi belirteç fetal fibronektindir. Fibronektin, fetal amnion ve endotelial hücrelerde olduğu gibi pek çok hücrede 20 farklı moleküler şekilde üretilen bir glikoproteindir. Fibronektinin maternal kanda ve amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonda mevcuttur ve fetal membranlar ve trofoblastlar tarafından salgılanan bu protein fetal membranlar ve plasentayı desiduaya yapışmasını sağlayan biyolojik bir tutkal vazifesi görmektedir (34). 21.-37. gebelik haftaları arasında kadınların %3-%4'ünün servikovajinal sekresyonunda fibronektinin varlığı gösterilmiştir. Ama özellikle 22-24. gebelik haftalarından sonra servikovajinal sekresyonlarda >50 ng/ml fetal fibronektinin varlığı devamında olabilecek erken doğum eylemi için çok güçlü bir prediktördür. Bu bulgu koryodesidual ayrılma yönünde yorumlanmaktadır. Öyküde erken doğum için risk faktörleri bulunan kadınlarda yapılan bir çalışmada fibronektin testinin 34. haftadan önce erken doğumu öngörmede %93 sensitivite, %52 spesifite, %46 pozitif prediktif değer ve %94 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur, fakat müteakip çalışmalarda sensitivite ve pozitif prediktif değerlerin daha düşük olduğu bildirilmiştir (33). Klinik açıdan fetal fibronektinin önemi negatif prediktif değerindedir. Eğer gebelerde erken doğum eylemi şüphesi var ve test negatifse bu gebelerin %1'inden azı gelecek hafta veya ondan sonraki haftalarda doğuracaktır. Test pozitifse gelecek hafta veya ondan sonraki haftalarda erken doğum eylemi riski yaklaşık %20'dir (60). Günümüzde 24-26. gebelik haftalarında servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin bulunmasından daha iyi bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır (5,28,34,60,61).

Tükrükte östriol tespiti fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın aktivasyonu sonucunda adrenal dehidroepiandrosteron üretilmesi plasental östrojen sentezini artırır. Gözlemsel çalışmalar maternal serum östradiol ve tükrükte östriol seviyelerinin spontan term veya erken doğum eyleminin başlamasından önce arttığını göstermiştir (11). Fakat tükrükteki östriol ölçümü de uterin aktivite gibi gece artan diurnal aktivite göstermektedir. Prediktif değeri azdır (11).

Erken doğumla aralarında kurulan anlamlı ilişkiye rağmen hiçbir klinik veya laboratuvar testi gerek yüksek sensitivite, gerekse de yüksek pozitif prediktif değer açısından erken doğumu öngörmeye yeterli değildir. Erken doğumu öngörmeye multipl belirteçler kullanılarak oluşturulacak bir “multipl belirteç testi” ile erken doğum eylemi öngörülmesinin iyileştirilmesi ile ilgili araştırmalar sürmektedir. Buna örnek olarak fetal fibronektini negatif ve servikal uzunluğu >30 mm olan kadınlarda bir sonraki hafta erken doğum riski %1’den daha azdır (1). Bu amaçla yapılacak olan çalışmalarda hedefler:

1. Erken doğuma neden olan yolları daha iyi anlamak
2. Tedavi için yüksek riskli popülasyonu tanımlamak
3. Spesifik bir girişimin yapılacağı popülasyonu saptamak
4. Düşük riskli popülasyonu belirleyerek bunları gereksiz girişimlerden kurtarmak olarak belirlenmelidir.

Tablo 8’de 35 hafta altında spontan erken doğum için 24. gebelik haftasında çalışılmış olan biyobelirteçler özetlenmiştir (34).

Tablo 8. <35 haftada spontan erken doğumun öngörülmesinde 24. Haftada uygulanabilen testler

Faktör	Kaynak	Test cutoff'u (persentil)	Pozitif yüzdeler		Odds oranı	Anlamlılık (p<0.05)
			Vakalar (n=107)	Kontrol (n=107)		

						5)
α-fetoprotein	Serum	90.	35.3	13.5	3.5	Evet
Alkalen fosfataz	Serum	90.	14.9	3.3	5.1	Evet
IL-6	Serum	90.	20.0	9.6	2.4	Evet
Laktoferrin	Serum	90.	5.0	0	Sonsuz	Evet
Fetal fibronektin	Serum/ vajina	≥ 50ng/ml	22.8	3.2	9.1	Evet
pH	Vajina	>5	38.1	21.4	2.3	Evet
Klamidya	Vajina	Pozitif	12.8	5.1	2.7	Evet
Diğer prediktörler						
Erken doğum öyküsü	Öykü	Pozitif	43.3	15.0	4.3	Evet
Kanama	Öykü	Pozitif	35.4	20.5	2.1	Evet

Vücut kitle indeksi	Ölçüm	<19.8 kg/m²	30.9	17.9	2.1	Evet
Kısa serviks	Ultrason	≤25 mm	36.8	9.6	5.5	Evet

CRF: Kortikotropin serbestleştirici faktör, ICAM-1: İntraselüler adezyon molekülü-1

G-CSF: Granülosit koloni stimulan faktör

2.6.2 ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TANISI: Erken doğuma yaklaşımda, erken doğum eyleminin tedavisinin yanı sıra engelleyici tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır (3). Önlemede ilk basamak risk taşıyan kadınların belirlenmesidir.

Risk Skorlaması: Pek çok risk skorlama sistemi bulunmaktadır. En sık kullanılan risk skorlama sistemi, Papiernik tarafından oluşturulmuş ve Creasy tarafından 1980' de revize edilmiştir (3,5,11). Bu sistemde çeşitli gebelik faktörlerine (sosyoekonomik durum, reproduktif öykü, günlük alışkanlıklar ve mevcut gebelik komplikasyonları) 1'den 10'a kadar skorlar verilmektedir. Çalışmaların çoğunda faydası gösterilememiş, hatta bazen risk değerlendirmesinin erken doğum eylemi olan kadınları tanımada başarısız olduğu gösterilmiştir (3). Bununla birlikte risk skorlama sistemlerinin ve diğer tarama testlerinin karmaşık kombinasyonlarının kullanılmasıyla spontan erken doğumun prediksyonunda artış bildirilmiştir (5,28,34,62). Spontan erken doğum eyleminin epidemiyolojisinde risk faktörlerinden bahsedilmiştir. Erken doğum eylemi tanısında kullanılan majör ve minör risk faktörleri Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir (8).

Tablo 9. Spontan erken doğum eyleminde majör risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Bilinen risk artışı
Önceki erken doğum	(risk 6-8x artar)
Çoğul gebelik	(risk 6-8x artar)
Afrika ırkı	(risk 3.3x artar)
Düşük sosyoekonomik durum	(risk 1.9-2.6x artar)
Önceki erken doğum eylemi, termde doğum	
Polihidroamnios	
32 haftada serviks dilatasyonu > 1 cm	
32. haftada servikal kısalma < 1 cm	
İkinci trimesterde > 2 kayıp	
Gebelik esnasında abdominal cerrahi	
Koni biyopsi	
Uterin irritabilite	
Uyuşturucu kullanımı	

Tablo 10. Spontan erken doğum eyleminde minör risk faktörleri

Modifiye edilebilen riskler	Modifiye edilemeyen riskler
Maternal az kilo alımı	Ekstrem yaş (<17 veya >40)
Ağır fiziksel iş şartları	Önceki multipl abortuslar
Sigara	Dietilstilbestrol maruziyeti
Anemi	Uterin anomali
Bakteriüri	Kısa boy
Bakteriyel vajinosis	Düşük gebelik öncesi ağırlık
Maternal sistemik infeksiyonlar(pyelonefrit)	Birden fazla trimesterde haftada kanama olması

Klinik Tanı: Erken doğum eyleminde uterin kontraksiyonlar başlangıçta ağrısızdır. Erken doğum eyleminin tanısında klinik ve pelvik muayene önemlidir.

Erken doğum eylemi belirtileri; bel ağrısı, menstrüel tarzda kramp, suprapubik bası hissi, uyluğa vuran ağrı, vajinal akıntıda değişiklik, diare olabilir.

Erken doğum eyleminde klinik ve pelvik bulgular; Ağrılı düzenli kontraksiyonlar (yaklaşık 6 kontraksiyon/ saat, 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 kontraksiyon olması), vajinal kanama (mukusla karışık, eğer aşırı ise plasenta previa veya ablasyo plasenta düşünülmelidir), serviks uteride dilatasyon (>1 cm), serviks uteri uzunluğunda azalma (transvajinal ultrasonografide <25 mm) ve kıvamında yumuşama (silinme >%80), serviks uteri pozisyonu, alt segmentin genişlemesidir (1).

Gestasyonel yaş hastanın son menstrüel period veya döllenme tarihinin yanı sıra erken dönem ultrasonografi ile saptanmalıdır. Ultrasonografi ile fetal ağırlık ve prezente olan kısım bulunmalıdır. Sürekli fetal monitorizasyon ile fetüsün iyilik hali gözetilmelidir.

Daha önce de belirtildiği üzere klinikte aktif kullanıma henüz tam anlamıyla girmemiş olan:

- Fetal fibronektin
- Uterin kontraksiyonların ölçümü
- Servikal matürasyonun değerlendirilmesi
- Serviksin ultrasonografik değerlendirilmesi ile erken doğum için risk anlaşılabilir.

Erken doğum eylemi ile başvuran hastadan, hemogram, tam idrar tahlili, kateterizasyonla idrar kültürü alınması ihmal edilmemelidir.

2.7. TOTAL OKSİDAN SEVİYE – TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE – OKSİDATİF STRESS İNDEKSİ

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış, ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/Antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (63,64).

Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri (ETS) ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin

oksidaz gibi oksidatif enzimler majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır (65,66). Egzersiz sırasında O_2 alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. Enflamasyonda, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırır (67,68). Bundan başka ultraviyole ışınları ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır (69).

TOS, total peroksid (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) eş anlamda kullanılan tanımlamalardır.

Plazma total peroksid konsantrasyonu ile, serum total protein, albumin, ürik asid, bilirubin ile vitamin C vücuttaki antioksidanlardır (70).

Total peroksidin, total antioksidan potansiyele yüzde olarak oranı oksidatif stres indexini verir (71).

2.7.1.Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R^{\cdot} , R^{\cdot}). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir (72-77).

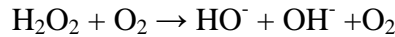
Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (Tablo 11).

Tablo 11. Oksijen Türevi Bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO^{\cdot})	Hidrojen Peroksid (H_2O_2)
Alkoksil (RO^{\cdot})	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil (ROO^{\cdot})	Ozon (O_3)
Superoksid (O_2^{\cdot})	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit (NO^{\cdot})	Lipid hidroperoksid ($LOOH$)
Azot dioksit (NO_2^{\cdot})	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

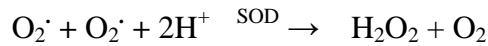
Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (72,73).

Süperoksit Radikalleri (O_2^-): Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (78). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO^- radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu OH^- radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (81).

Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



Hidroksil Radikalleri (HO^-): Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H) ve diğeri ise hidroksil radikaldir (OH^-).



Yine OH^- aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH^- radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar

oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (78-80).

Sülfür radikalleri, O_2 ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO_2 ve RSO gibi bunların bir çoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH^\cdot 'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH^\cdot membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH^\cdot radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (73,81,82).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmaları. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücre serbest radikalleri oluştururlar (83,84).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (85). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (86).

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (87).

2.7.2.Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Lipidlere Etki: Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (88,89). Lipid peroksiditleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksidler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntıları (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (90,91).

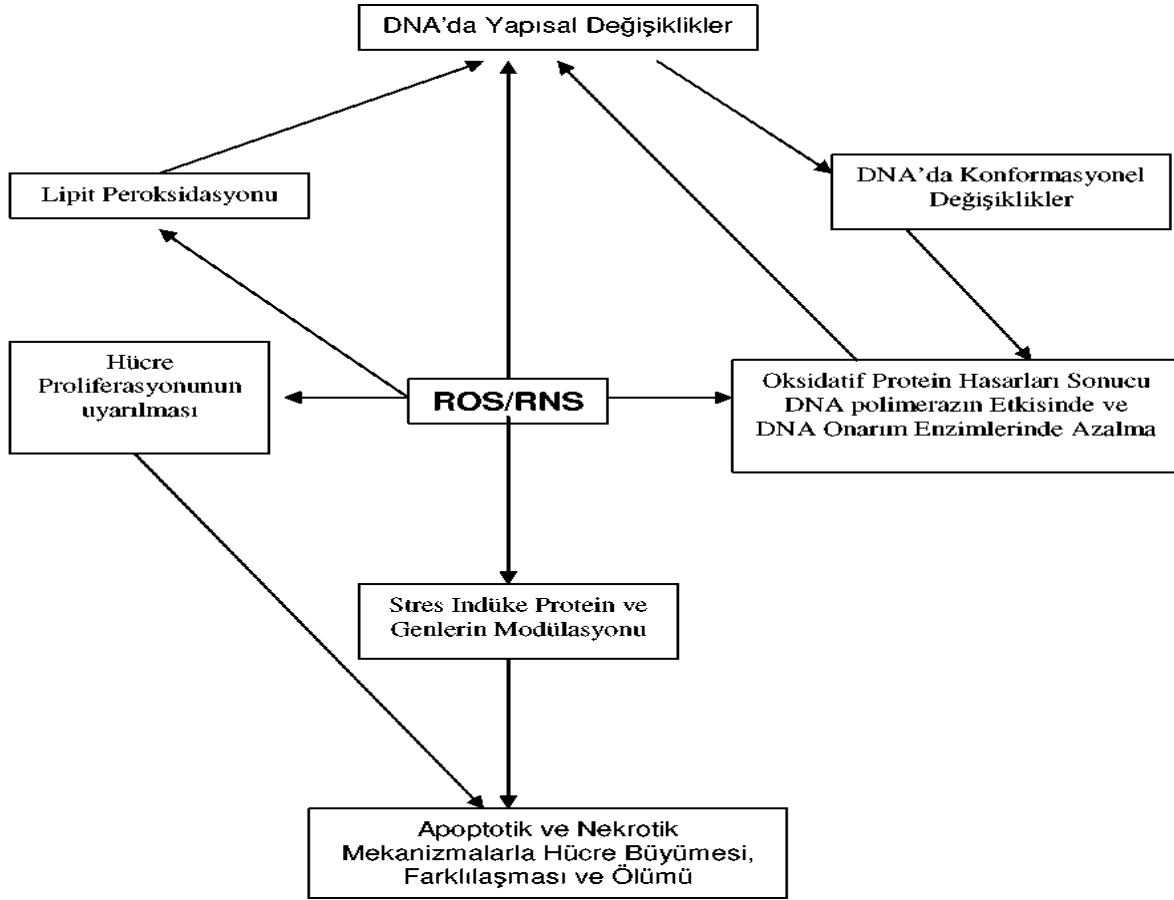
Proteinlere Etki: Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (92). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (93). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (95,96).

Karbonhidratlara Etki: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid (H₂O₂), peroksidler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (94). Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (95). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (96).

DNA'ya Etki: Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür (Şekil 11).

ROM ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (97). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (98,99).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (100).



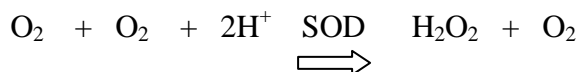
Şekil 11. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri

2.7.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (101).

2.7.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz: SOD ,süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



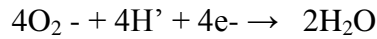
SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (101,102).

Katalaz: Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (103).

Glutatyon Peroksidaz: Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (101).

Glutation-S-Transferazlar: Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir.



2.7.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit: Lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller (104).

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi): β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (104,105).

Vitamin E (α -Tokoferol): α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (106).

Polifenoller: Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

Transferin ve Laktoferrin: Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

Seruloplazmin: Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albümin: Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH⁻ radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler.

Ürik Asit: Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

Bilirubin: Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 63 hasta (31 erken doğum tehdidi ve 32 kontrol grubu) alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 01.01.2009 tarihinden itibaren başvurmuş ve erken doğum eylemi tanısı konulan 31 kişilik hasta grubu (grup I) ve bu gebelik haftaları ile uyumlu 32 hastalık kontrol grubu (grup II) çalışma kapsamında yer aldı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 28.5.2007 tarih ve 05-2007/30 sayılı onayı alındı.

Çalışma kapsamına alınan grup I'deki hastalarda; <20 ve >37 haftalık gebelik olması, ultrasonografik olarak gösterilebilen fetal anomalisi bulunması, çoğul gebelik olması, intrauterin gelişme geriliği olması, polihidramnios saptanması, uterin anomalinin varlığı, prematür membran rüptürü olması, sistemik veya lokal enfeksiyon varlığı, C-reaktif protein ölçümünün pozitif olması, gebeliğe ait hipertansif bir durumun olması (preeklampsi, eklampsi vb), diyabet olması ve idrar kültüründe üreme olması durumunda hasta çalışma kapsamı dışına çıkartıldı. Sadece canlı tekil gebelikler çalışmaya alındı.

Kontrol grubuna (grup II) alınan hastalarda da <20 ve >37 haftalık gebelik olması, ultrasonografik olarak gösterilebilen fetal anomalisi bulunması, çoğul gebelik olması, intrauterin gelişme geriliği olması, polihidramnios saptanması, uterin anomalinin varlığı, prematür membran rüptürü olması, sistemik veya lokal enfeksiyon varlığı, C-reaktif protein ölçümünün pozitif olması, gebeliğe ait hipertansif bir durumun olması (preeklampsi, eklampsi vb), diyabet olması ve idrar kültüründe üreme olması durumunda çalışmadan çıkarılma kriteri olarak belirlendi.

Her hastadan başvuruda ayrıntılı öykü alındı ve sistemik fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm fizik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Olguların hepsinden demografik veriler (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), şikayetleri, son adet tarihi biliniyor ve erken

dönem ultrasonografi ile korele ise ya da bilinmiyorsa erken dönem ultrasonografisine dayanarak saptanan gestasyonel yaşları, önceki gebelik öyküsü (varsa) kayıt altına alındı. Her hastadan ayrı ayrı laboratuvar tetkikleri olarak tüm olgulardan hemogram, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, biyokimyasal testleri ve serolojik testlerden CRP istendi.

Hastaların tümü hastaneye ilk başvuruda obstetrik ultrasonografi (Just vision, Toshiba ®) ile değerlendirildi. Fetüslerin hepsinde BPD (biparietal çap), FL (Femur uzunluğu), AF (Amniyotik sıvı indeksi) ölçüldü. Fetal prezentasyon saptandı. Fetal kalp hareketlerinin mevcudiyetine bakıldı. Tüm değerlendirmeler gözlemci farkını ortadan kaldırmak amacıyla aynı kişi tarafından yapıldı.

Çalışma kapsamındaki hastaların eksternal fetal tokokardiografi (Fetacare ®) ile elde edilen 10 dakikalık kalp hızı kayıtları, uterin kontraksiyon kayıtları ve kontraksiyon frekansları ile amplitüdüleri değerlendirildi. Montevideo ünitesi 10 dakikalık süre içerisinde meydana gelen kontraksiyonların mmHg olarak amplitüdülerinin toplamını ifade eder. Hastaların Montevideo ünitesi olarak uterin kontraksiyonları kaydedildi.

Her iki grup hastalardan 6 cc periferik venöz maternal kan alındı. Alınan örnekler santrifüj edilip serumları ayrıştırıldıktan sonra -80 derecede saklandı.

3.1.Total Antioksidan Kapasite-Total Oksidan Seviye Çalışma Prosedürü

3.1.1.Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Prensip

Fe^{2+} -*o*-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH^{\cdot} radikalini oluşturur. Bu gcl reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz *o*-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (107).

3.1.2.Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl zltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 zlerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol üzülüp daha sonra total volümde 250 μ M Xlenol orange üzülerek hazırlandı.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM *o*-Dianisidine dihidrokloride üzülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat üzülerek reaktif hazırlandı.

Prensip

rnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-*o*-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. rnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (108).

3.1.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidatif Stress (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (109).

3.1.4. İstatistiksel Analizler

Ticari bir program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Yaş, vücut kile indeksi(VKİ), gravida, gebelik haftası, TAK, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol ve hasta gruplarındaki karşılaştırmaları için student t testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 hasta alındı. Bu hastalar, erken doğum eylemi tanısı konulmuş 31 hasta (grup I), bu haftalarla uyumlu 32 hastalık kontrol grubu (grup II) olarak değerlendirilmeye alındı.

4.1. Demografik Bulgular

4.1.1. Hastaların Yaşı

Hasta grubundaki gebelerin yaşları 19 ila 40 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 28.42 ± 5.75). Kontrol grubunda ise yaş aralığı 17 ile 37 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 27.91 ± 6.61). İki grup arasında gebelerin yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.744$).

4.1.2. Hastaların Obstetrik Parametreleri

Çalışmaya alınanlarda kontrol ve hasta grubu arasında gebelik sayısı (gravida) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.195$). Hasta grubunun gebelik sayısı ortalama 2.77 ± 1.38 iken kontrol grubunun gebelik sayısı 2.97 ± 2.16 idi.

4.1.3. Hastaların gebelik Haftaları

Son adet tarihi biliniyor ve erken dönem ultrasonografi ile korele ise ya da bilinmiyorsa sadece erken dönem ultrasonografisine dayanarak saptanan gebelik haftaları tüm hastalar için kaydedildi.

Hasta grubunda gebelik haftaları ortalaması 30.51 ± 4.89 hafta iken, kontrol grubunda 28.40 ± 4.20 hafta olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.061$).

4.1.4. Gebelerin Vücut Kitle İndeksi - Sigara Alışkanlığı

Çalışmaya alınan gebelerden, hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (BMI), 25.84 ± 4.45 iken kontrol grubunda 25.48 ± 2.83 olarak bulundu. Bu iki grup arasında BMI açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.706$).

Anamnezde ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda sigara kullanımı hikayesi elde edilebildi.

4.2. Hastaların Fizik ve Obstetrik Muayene Bulguları

Tüm hastaların servikal dilatasyon, servikal silinme, tokokardiografideki kontraksiyon sayısı ve şiddeti Montevideo ünitesi şeklinde değerlendirildi. Kontrol grubu hastalarında (grup II) multiparlarda maksimum 1 cm açıklık tespit edildi, servikal silinme hiçbir hastada yoktu ve tokokardiografide kontraksiyon mevcut değildi.

Erken doğum eylemi grubunda (grup I) servikal dilatasyon ortalaması 2.58 ± 0.63 idi . Grup I'deki hastaların servikal silinme ortalaması % 40.5 ± 8.05 idi.

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 12: Laboratuvar Bulguları

	Grup I	Grup II	p
Hemoglobin (gr/dl)	11,46±1,57	11,59±1,24	0,71
Hematokrit (%)	31,83±2,60	32,13±2,02	0,62
Lökosit (/mm ³)	10300,0±1866,42	9556,66±1547,11	0,28
Platelet (/mm ³)	220800,0±88217,75	220566,7±99033,14	0,99
Glukoz (mg/dl)	81,7±9,72	80,0±9,74	0,50
Üre (mg/dl)	19,93±5,99	22,10±6,93	0,20
ALT (U/L)	18,43±5,79	17,20±5,94	0,41
Albumin (g/dl)	3.23±0.13	3.12±0.11	0,65

İki çalışma grubunun laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

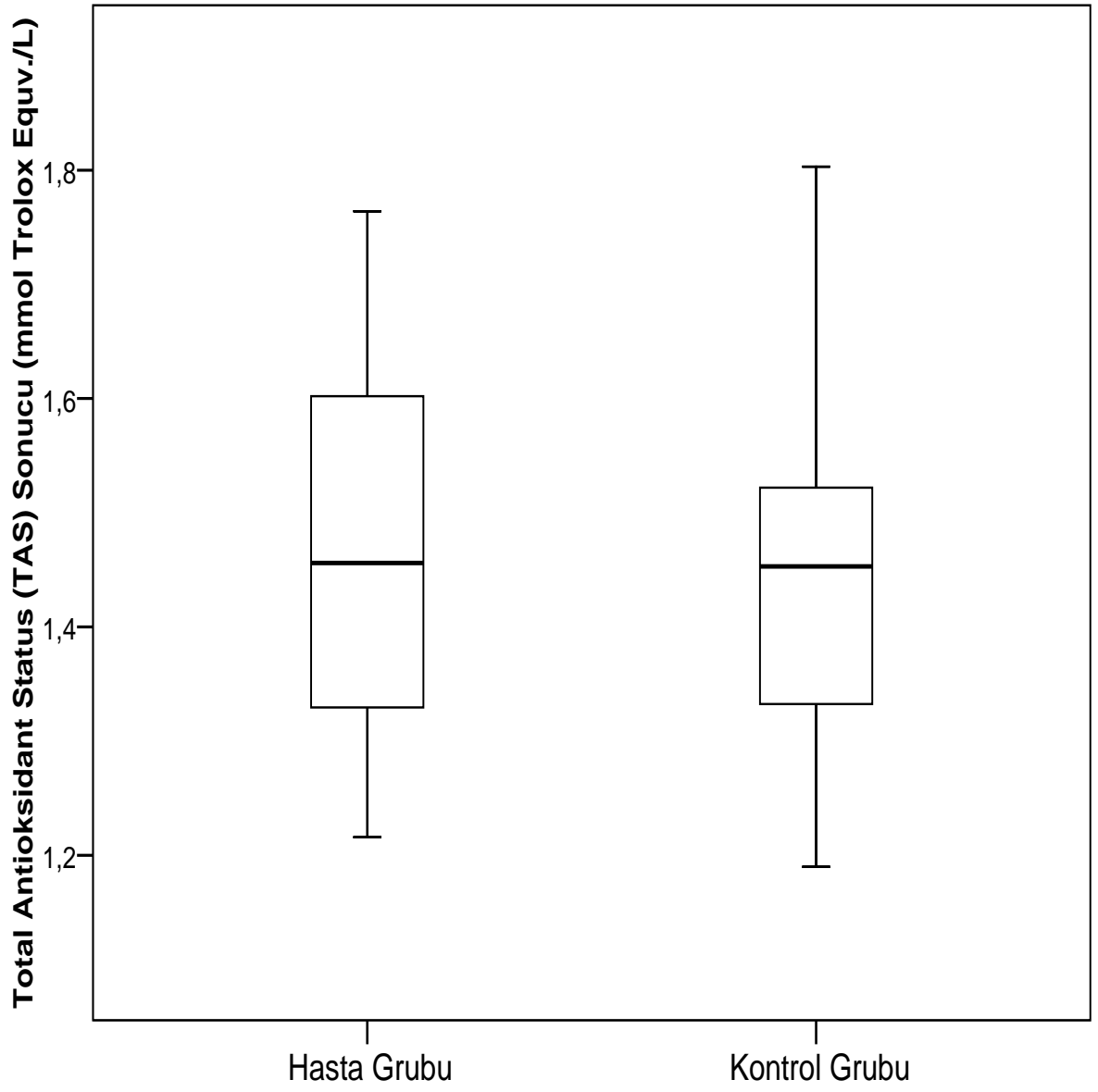
4.4.TAK, TOS ve OSI Değerleri

Hastalardan elde edilen biyokimyasal veriler Tablo 12’de verilmiştir. İstatistiksel analizler de Şekil 12, 13 ve 14’te grafik olarak özetlenmiştir.

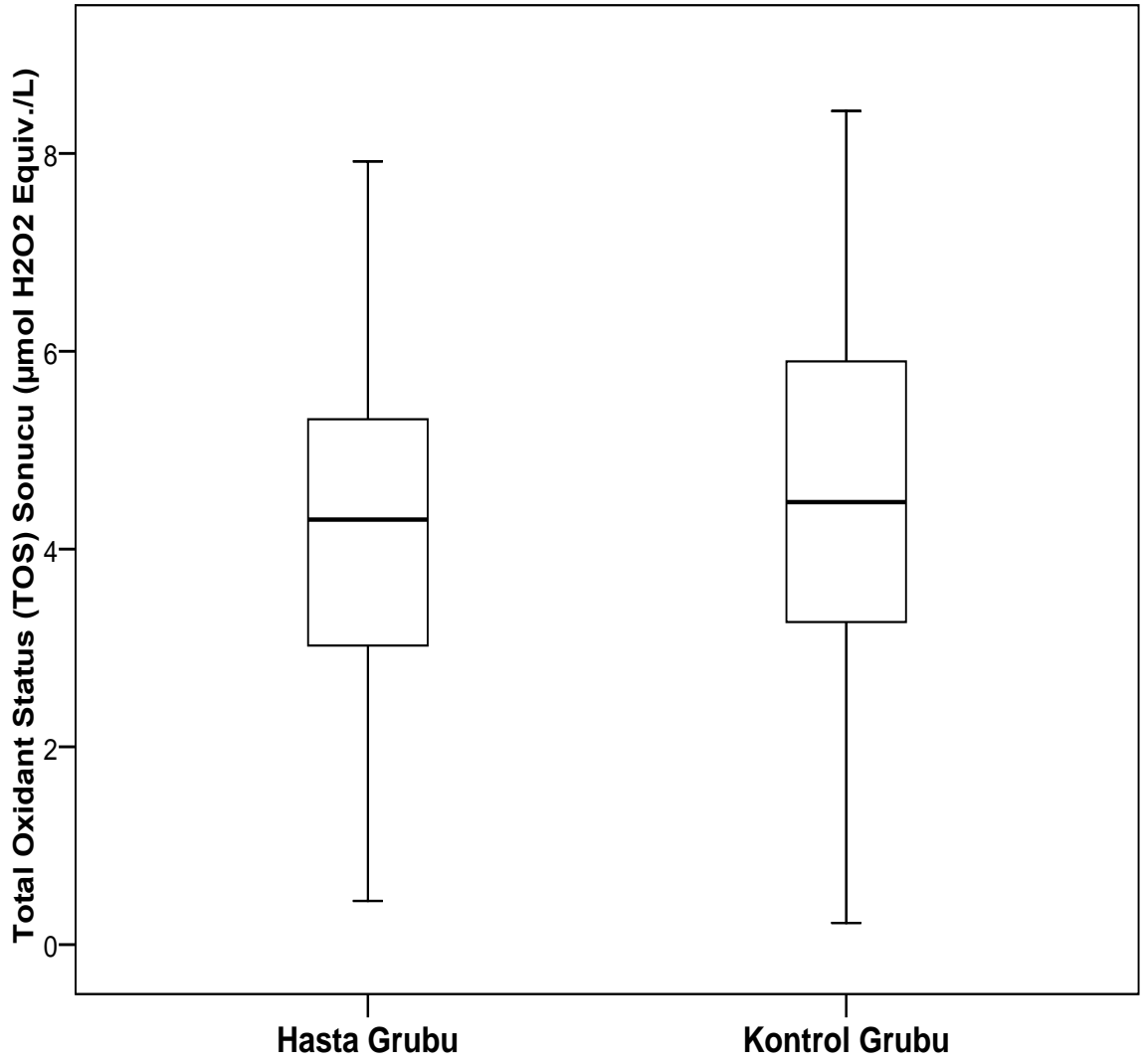
Tablo 13 : TAK, TOS ve OSI değerleri

	Hasta Grubu Ortalama ± SS Medyan (Min-Maks)	Kontrol Grubu Ortalama ± SS Medyan (Min-Maks)	P
Total Antioksidan Kapasite (TAS) Sonucu*	1.47 ± 0.16 1.46 (1.22-1.76)	1.45 ± 0.14 1.45 (1.19-1.80)	0.706
Total Oksidan Seviye (TOS) Sonucu*	4.89 ± 3.97 4.30 (0.44-21.59)	4.70 ± 2.63 4.47 (0.22-11.87)	0.621
Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Sonucu	0.33 ± 0.23 0.26 (0.03-1.22)	0.32 ± 0.16 0.33 (0.02-0.68)	0.450

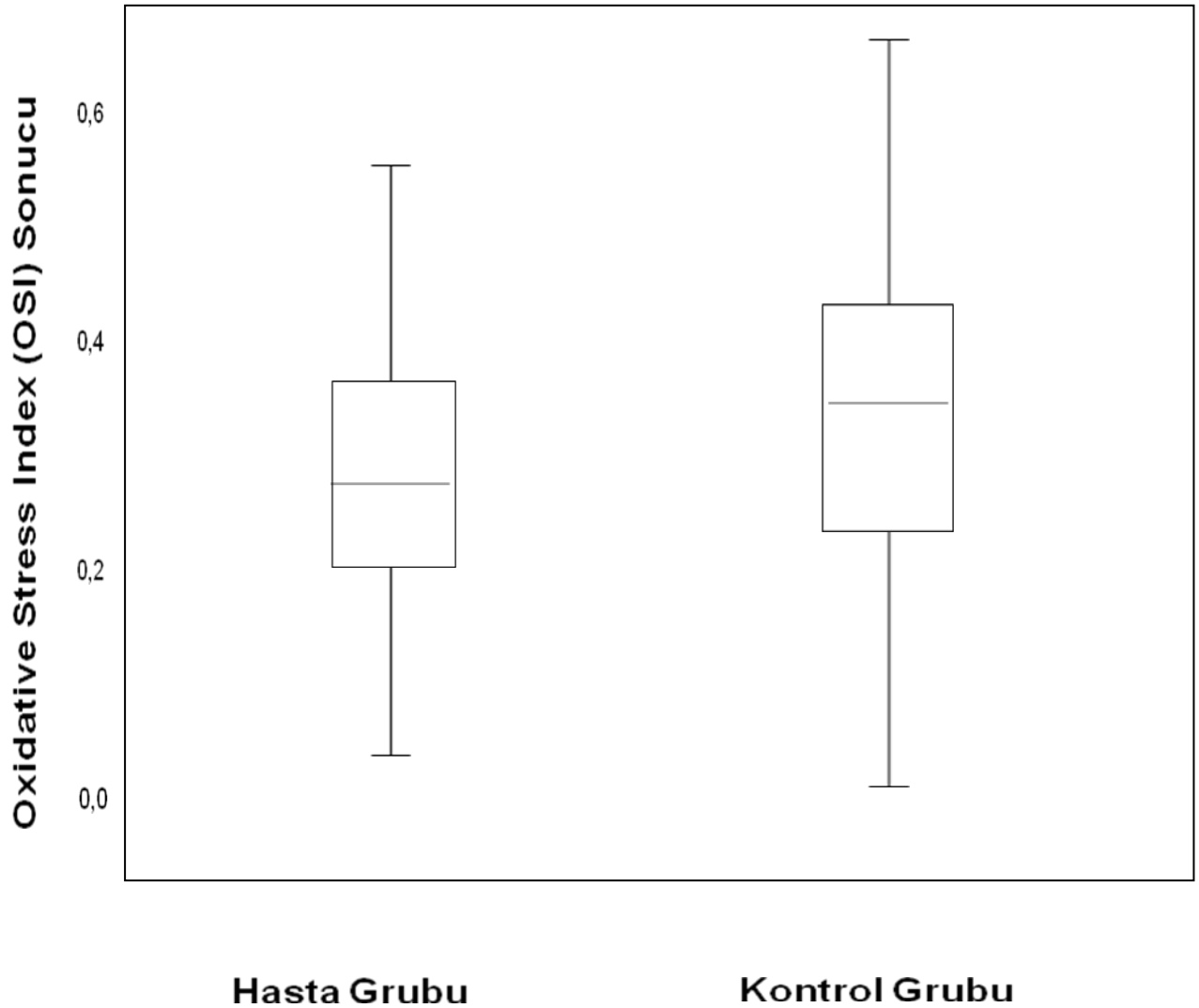
* TAS Birimi: mmol Trolox Equiv./L, TOS Birimi: µmol H2O2 Equiv./L



Şekil 12 : TAK değerleri



Şekil 13: TOS değerleri



Şekil 14 : OSI değerleri

Yukarıdaki sonuçlara göre gruplar arasında TAK –TOS ve OSI değerleri yönünden farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0.706$, $p=0.621$, $p=0.450$). Öte yandan Hasta ve Kontrol gruplarında TAK-TOS arasında korelasyon saptandı. Buna göre Hasta grubunda TAK-TOS arasında orta seviyede kuvvetli pozitif korelasyon vardı (Korelasyon katsayısı $r=0.456$, $p=0.010$). Benzer şekilde Kontrol grubunda da TAK-TOS arasında orta seviyede kuvvetli pozitif korelasyon vardı (Korelasyon katsayısı $r=0.542$, $p=0.001$).

5.TARTIŞMA

Erken doğum eylemi; doğum ağırlığından bağımsız olarak gebeliğin 37. tamamlanmış haftasından önce meydana gelen, düzenli şekilde en az 30 dk süre ile her 10 dk içinde en az 2 kontraksiyon olması ve bu düzenli kontraksiyonların servikal silinme ve açılma meydana getirmesiyle sonuçlanmasıdır (1-8). Yenidoğanın yaşabilmesi için doğum zamanının sıkı bir kontrol altında olması gerekir.

Erken doğum eylemi insidansı kaynaklara göre değişmekle birlikte tüm doğumların %10-15'inde görülmektedir (1-8). Prematürite gelişmiş ülkelerde konjenital anomaliler dışında mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir.

22. gebelik haftasından 28. gebelik haftasına doğru gestasyonel yaş ilerledikçe hem yaşam şansı hem de handikaplardan kurtulma şansı hızla düzelmektedir. Bu nedenle doğumu geciktirmede en büyük fayda bu dönemde görülmektedir (1).

Erken doğum eylemi gebelikte hastaneye yatışın en sık nedeni olup yoğun araştırmalara ve harcamalara rağmen insidansı son 25 yıldır sabit kalmıştır (1,4,16). Sonuçta; hem bu bebeklerin sağlık ekonomisine getireceği maliyet (ABD'de yıllık yaklaşık 5-6 milyar \$), hem yeterli sağlık personelinin ve ekipmanının her coğrafik bölgede aynı seviyede bulunamaması, hem de bebek morbiditesi nedeniyle oluşacak sosyal sorunlar nedeniyle erken doğum eylemi ve sonuçları çok ağırdır.

Bu amaçla erken doğum eylemini önlemeye yönelik pek çok tarama ve erken tanı yöntemleri geliştirilmiş, ancak yeterince başarı sağlanamamıştır. Henüz normal doğum ve erken doğumun patogenezinin ve risk faktörlerinin tam olarak aydınlatılamamış olması bu durumun esas nedenidir.

Hangi gebeliklerin erken doğumla sonuçlanacağını öngörülmesi yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı çok önemlidir (5). İlk olarak, hangi kadınların erken doğum eylemiyle karşılaşabileceğini öngörmek bize riske spesifik tedavi verme olanağı sağlar. Risk altındaki belli bir kadın popülasyonunun tanımlanması bize uygun tedaviyi deneme şansı verir. Son olarak da hangi kadınların erken doğuma doğru gittiğini öngörmek erken doğumla ilgili mekanizma ve yollarla ilgili önemli ipuçları verir.

Maternal yaşın <18 ve >45 olması erken doğum eylemi için başlı başına risk faktörüdür. Çalışmamızın kapsamına alınmış hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olması ($p>0.05$) bu nedenle önemlidir.

Çoğul gebelik ve polihidramnios da erken doğum eylemi için tanımlanmış önemli obstetrik risk faktörlerindedir. Fakat çalışma planında tekil olmayan gebeliklerin ve yapılan obstetrik ultrasonografi ile tespit edilen polihidramnios varlığının kapsama dışına alınması çalışmamızın sonuçlarının bu faktörler yönünden yorum yeteneğinin azalmasını önlemeye yöneliktir. Aynı şekilde uterin anomalinin varlığı, prematür membran rüptürü olması, sistemik veya lokal enfeksiyon varlığı, C-reaktif protein ölçümünün pozitif olması, gebeliğe ait hipertansif bir durumun olması (preeklampsi, eklampsi vb), diyabet olması ve idrar kültüründe üreme olması durumları da çalışmaya alınmama kriteri olarak belirlenmiş ve gruplardaki hiçbir hastada mevcut olmayan bulgulardır.

Obstetrik öykü açısından bakıldığında da hasta grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine fizik muayene ve fetal ultrasonografi yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Gruplardaki hastaların değerlendirmeye alınan laboratuvar bulgularında da istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi.

Erken doğum için bir kadının risk altında olup olmadığının belirlenmesi sadece klinik sonucu iyileştirecek bir girişimin varlığı durumunda değer kazanır. Morbidite ve mortalitede azalmaya yol açması nedeniyle maternal kortikosteroid tedavisi uygulanabilmesi şansı önerilen bir girişimdir. Tokolitik ve steroid tedavi istenmeyen maternal ve fetal sonuçlara yol açabileceği için bu tedavilerin kullanımı sadece gerçekten erken doğum eylemi olup erken doğumla sonuçlanma riski yüksek olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Gerçek erken doğumun saptanabilmesi ,erken doğum için düşük risk taşıyan kadınların ayırt edilerek gereksiz girişimlerin önüne geçilmesini de sağlamaktadır.

Bu yüzden gerçek erken doğum eyleminin tespiti için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (25,34,39,57,58). Bütün bu çalışmalara rağmen tek başına erken doğumu öngörmede tatminkar sensitivite ve spesifitede bir testin varlığına ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Mevcut testlerin kombine kullanımı bile pozitif prediktif değer açısından sınırlı anlama sahip olabilmektedir.

Yapılmış olan çalışmalarda özellikle göze çarpan nokta, erken doğum eylemine çoğunlukla preterm membran rüptürünün de eşlike etmesidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız ise preterm membran rüptürü veya eşlik eden bir başka faktör olmadan spontan erken doğum eyleminin Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres ile arasındaki ilişkinin ortaya konması ve bunun sonucunda elde edilecek veriler ile erken doğum eyleminin önlenmesine katkı sağlayacak girişimler yapılmasıdır.

İşte bu olasılıkları göz önüne alarak planladığımız ve uyguladığımız çalışmamızda 20-37. gebelik haftaları arasında bulunan erken doğum eylemi tespit edilen kadınlar ile; yine 20-37. gebelik haftaları arasında bulunan herhangi bir uterin kontraksiyonu olmayan ve demografik özellikleri benzer kadınlar iki grupta incelendi. Bu iki grup gebede, maternal kandan elde edilen serum örneklerinde Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksleri belirlendi.

Janet M. ve arkadaşlarının (110) yaptığı bir çalışmada terme kadar başarıyla giden gebeliklerde ilk trimesterde periferal kanda süperoksid dismutaz ve seruloplazminin arttığı; ilk trimester düşüklerinde SOD'un anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Gebelik ve düşüğün oksidatif stresin arttığı dönemler olduğu ve başarıyla giden gebeliklerde artan antioksidanların bu oksidan atağa karşı koruyucu olabileceği görüşüne yer verilmiştir. Bu teori aslında yukarıda belirttiğimiz antioksidan profilaksinin yerini de tartışmayı gerektirmektedir. Bilindiği gibi ilk trimester spontan gebelik kayıplarının büyük kısmı kromozomal anomaliler, en çok da otozomal trizomiler nedeniyle olmaktadır. Bu bir tür doğal seleksiyondur. Prenatal ya da çok erken gebelik döneminde verilecek bir antioksidan profilaksi belki de oksidan mekanizmalarla oluşturulacak anomalili gebelik kayıplarını önleyecek ve patolojik embriyo içeren gebeliklerin eliminasyonunu engelleyebilecektir. Yaptığımız çalışmada oksidatif stresin spontan erken doğum eylemine bir katkısı olduğu gösterilebilseydi bir önceki çalışmada olduğu gibi verilecek olan antioksidan profilaksi ile spontan erken doğum eyleminin engellemesine yönelik yeni çalışmalara ışık tutacaktı.

Düşük, IUGR (intrauterin gelişme geriliği) ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları için hipoksik durumları takip eden oksidatif stres önemli bir faktördür (15).

Dobrzynski W. ve arkadaşları (111) azalmış selenyum konsantrasyonlarını maternal kan ve kord kanında karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. Ölçümler spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. 42 term ve 46 preterm doğum eylemi olan 88 kadın çalışmaya katılmıştır. Glutasyon peroksidaz aktivitesi maternal plazma ve kord kanındaki kırmızı kan hücrelerinde ölçülmüştür. Selenyum konsantrasyonları ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri gebe olmayan kadınlarla karşılaştırılmıştır. Term gebelik grubundakilerin selenyum konsantrasyonları ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri gebe olmayan kadınlardan farklı bulunmamıştır. Preterm doğum eylemi olan grupta ise term gebeliği olan gruba göre selenyum konsantrasyonları maternal plazmada belirgin olarak düşük bulunmuştur. Kord kanındaki ve fetal plazmadaki selenyum konsantrasyonları anneleri ile benzer bulunmuştur. Plasenta selenyum seviyelerinde bir farklılık bulunmamıştır. Term gebelik ve preterm doğum eylemi gruplarında maternal ve kord kanında glutasyon konsantrasyonları farklılık göstermemiştir. Kırmızı kan hücresi glutasyon peroksidaz aktiviteleri term gebelik ve preterm doğum eylemi gruplarında maternal kanda ve kord kanında benzer bulunmuştur. Preterm doğum eylemi olan grupta anne plazma enzim aktivitesi term gebeliği olan gruba göre belirgin olarak ($p<0.05$) düşük bulunmuştur. Aynı şekilde kord kanı enzim aktivitesi term gebeliği olan gruba göre belirgin olarak ($p<0.001$) düşük bulunmuştur. Bu çalışma preterm eylemde oksidatif stresin etkisini göstermektedir.

Longini M. ve arkadaşları (112), gebelikte preterm prematür membran rüptürü ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Bu amaçla 16 preterm membran rüptürü olan kadın (Grup 2) ile 97 membran rüptürü olmayan kadının (Grup 1) amniyotik sıvıdaki izoprostan seviyeleri (F_2 -IPs) ölçülmüştür. 2. grupta F_2 -IPs seviyeleri 1. gruba göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Amniyotik sıvıda F_2 -IP artmış seviyelerinin prematür preterm membran rüptürünün güvenilir bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma yaptığımız çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri arasında membran rüptürünün olmaması gerekmekeydi. Bu sayede sadece spontan erken

doğum eylemi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi tanımlayabilecektik. Ama elde ettiğimiz sonuçlarda oksidan dengenin bozulmadığını gözlemledik.

Chadha S. ve arkadaşları (113), preterm doğum eyleminde veya preterm prematür membran rüptüründe (PTPROM) nitrik oksit metabolitlerinin seviyelerinin enfeksiyon belirteci olup olmadığının araştırılması amacıyla bu çalışmayı yapmışlardır. PTPROM, matriks metalloproteinazları ile doku matriks metalloproteinaz inhibitörlerinin arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Bu dengenin dolayısı ile kollajen yapısının bozulmasına neden olan yegane olay enfeksiyondur. 18 ay boyunca preterm doğum eylemi veya PTPROM'u olan 50 kişilik hasta grubu ve 50 kişilik kontrol grubu incelenmiştir. Kan ve idrar örnekleri NO metabolitleri ölçümü için toplanmıştır. Kontrol grubuna göre hem kan hem de idrarda NO metabolitleri olan nitrit ve sitrüllin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca preterm doğum eylemi olan grup içinde eylemi durdurulamayanlarda nitrit seviyeleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak artmış NO metabolit seviyeleri subklinik bir enfeksiyonun belirteci olarak bildirilmiştir.

Jennings R. W.ve arkadaşları (114), resus maymunlarında nitrik oksidin (NO) preterm doğum eylemini engellediğini bildirmişlerdir. Doğuma kadar uterus düz kasının bir relaksasyon içerisinde bulunması gereklidir. Ama gebelikte bunun nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. NO'in bir fizyolojik fonksiyonunun da düz kaslarda gevşeme olduğu bilinmektedir. Yaptıkları çalışmalarda NO, S-nitroso-N-asetilpenisilamin olarak uygulanmıştır. Uygulama sonucunda yapılan gözlemlerde uterin elektromyografik ve mekanik kontraksiyon komponentlerinin ortadan kalktığı izlenmiştir. Bu çalışma ışığında NO'nun uterin sessizlikte önemli bir medyatör olduğu ve dışarıdan NO uygulanmasının preterm doğum eyleminde faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Diejomaoh M.F.E ve arkadaşları (115) preterm ve term doğum eylemlerinde nitrik oksit (NO) metabolit seviyelerini incelemişlerdir. Bu amaçla spontan preterm doğum eyleminde olan 24 kadın (grup B), aktif doğum eyleminde olan 17 term gebe (grup A) ve normal gebeliği olan 39 gebe (kontrol) çalışmaya dahil edilmişlerdir. Tüm gruplarda NO'nin metabolitleri olan serum nitrat ve nitrit seviyeleri ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre A ve B gruplarında serum nitrit seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda serum nitrat seviyeleri de kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. sonuç olarak preterm ve term doğum eylemlerinde NO üretiminde bir düşüş bulunmuştur.

Marinoni E. ve arkadaşları (116), nitrik oksitin (NO) insanlarda doğumdaki rolünü araştırmışlardır. NO metabolit seviyelerini maternal ve fetal kompartmanlarda term ve preterm doğum eylemi olan vakalarda ölçmüşlerdir. Maternal ve fetal kan ile maternal idrar örneklerinde gruplar arasında bir farklılık olmamasına rağmen , NO metabolit konsantrasyonları preterm doğum eylemi olan kadınlarda ve termde olan gebelerde amniyotik sıvılarda yüksek olarak bulunmuştur. NO sentaz izoenziminin fetal plasental dokularda farklı olarak regüle edildiğini ve gebelik sırasında farklı rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Yukarıda bahsedilen üç çalışmada NO'nin uterin kontraksiyonlar üzerine etkisi net olarak ortaya konmuştur. Oksidatif stresin NO üzerindeki etkisini tanımlayacak yeni çalışmalar ile erken doğum eyleminin engellenmesi üzerine oldukça fazla mesafe alınacağı kanaatindeyiz.

Ahamed M. ve arkadaşları (117), preterm doğum eylemi ve plasental kurşun kaynaklı oksidatif stres arasındaki ilişkiyi preterm ve term doğum eylemi olan kadınlarda araştırmışlardır. 29 preterm doğum eylemi olan kadın ve 31 term gebe çalışmaya alınmıştır. Plasental kurşun seviyesi, tiobarbitürik asit (TBARS) seviyesi, glutasyon (GSH) seviyesi, superoksit dismutaz (SOD) seviyesi, katalaz seviyesi

(CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) seviyesi, glutatyon redüktaz (GR) seviyesi ve glutatyon S-transferaz seviyesi plasental dokuda ölçülmüştür. Preterm doğum eylemi olan grupta term gruba göre plasental kurşun seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde plasental TBARS seviyesi preterm grupta term gebe grubuna göre daha yüksek bulunurken GSH seviyeleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Antioksidan enzimlerden SOD, CAT, GPx ve GR seviyeleri preterm doğum eylemi olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile persistan çevresel etkenlerin gebelik üzerine olan etkisi üzerine dikkat çekilmiş ve daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekliliği ortaya konmuştur.

Connors N. ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir derlemede, prematür membran rüptürü (PTPROM)'nün oksidatif stresle ilişkisinin çoğu çalışmada gösterildiği bildirilmiştir. Çalışmalarda vitamin C'nin azalmış seviyesi ve PTPROM riski arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir.

Steyn P.S. ve arkadaşlarının (119) yaptıkları çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada, C vitamini takviyesinin preterm doğum eylemi rekürrensini azaltıp azaltmayacağını araştırmışlardır. Daha önceki gebeliklerinde preterm doğum eylem hikayesi olan gebelere günde 2 kez olmak üzere ya 250 mg vitamin C veya plasebo 34. Haftaya kadar verilmiştir. Ancak vitamin C alan grupta plasebo grubuna göre belirgin olarak daha fazla oranda preterm doğum eylemi izlenmiştir. Sonuç olarak Vitamin C takviyesinin preterm doğum eylemini engellemediği bildirilmiştir.

Vitamin C ve vitamin E'nin PTPROM riskini azaltıp azaltmayacağını anlamak için araştırmalara gerek vardır. Dışarıdan profilaktik antioksidan takviyesi ile preterm doğum eyleminin engellenebileceğine yönelik giderek artan oranda görüşler bildirilmektedir. Bu yüzden geniş ve randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Nabet C. ve arkadaşlarının (120) yaptıkları epidemiyolojik EUROPOP çalışmasında, sigara içiciliğinin gebelikte obstetrik komplikasyonlara etkisine değinilmiştir. EUROPOP çalışması 1994-1997 yılları arasında yapılmış olan vaka kontrol çalışmasıdır. 3787 preterm doğum eylemi olan gebe ve 5602 term gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda %20 oranında ve vaka grubunda %24 oranında sigara içiciliği mevcuttu. Gebelikte ağır sigara içiciliğinin (≥ 10 sigara/gün) özellikle preterm doğum eylemi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Sigara içiciliği ile preterm doğum eylemi riski arasındaki ilişki multiparlarda primiparlara göre daha yüksek oranda izlenmiştir.

Mathews F. ve arkadaşları (121), diyetle alınan ve insan serumu içerisinde mevcut olan antioksidanların seviyeleri ile PTPROM arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Değerlendirmeler 2. trimesterde yapılmıştır. Antioksidan lutein'in serum konsantrasyonu PTPROM ile ilişkili bulunmuştur. Lutein'in erken gebelikte artmış olan konsantrasyonunun 4 kat risk artışına neden olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden antioksidanlarla beslenmenin PTPROM'u engellemeyeceği hatta artmış lutein seviyelerinin riski arttıracığı bildirilmiştir.

Marozienne L. ve arkadaşları (122), çevresel hava kirliliği ile erken doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemişler. Artmış formaldehid maruziyeti sonucu düşük doğum ağırlığı oranının arttığı izlenmiş. Nitrojen dioksit'in (NO_2) her $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'lük artışında erken doğum eylemi riskinin %25 oranında arttığı saptanmış. Özellikle ilk trimesterde çevresel kirliliğe maruziyetin bu durum ile ilişkili olduğu saptanılmış. NO_2 'nin doku yapısındaki bileşenleri (protein, lipid) okside etme ve organizmanın antioksidan kapasitesini baskılama yeteneğiyle erken doğum eylemine neden olduğu yönünde görüş bildirilmiş.

[Tabacova S.](#) ve arkadaşları (54), gebelik sırasında annenin çevresel olarak maruz kaldığı okside nitrojen bileşiklerinin gebelik üzerine olan etkisini

incelemişlerdir. Maternal ve kord kanından örnekler alınmış ve oksidatif stres belirteçleri olarak lipid peroksitler ve glutasyon seviyeleri ölçülmüştür. Artmış oranda okside nitrojen bileşiklerine maruziyetin maternal ve kord kanında yükselmiş lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Lipid peroksidasyonu gebeliğin gidişine etkisi kötü yönde olmaktadır (Erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı...).

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında Total Antioksidan kapasite, Total Oksidan seviye ve Oksidatif Stres indeksi değerleri yönünden farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0.706$, $p=0.621$, $p=0.450$).

Erken doğum eylemi patofizyolojisi tüm yönleriyle hala aydınlatılamamıştır ve neden olduğu ciddi sonuçları çözenin ve yenidoğana sağlıklı bir yaşam şansı vermenin yanında modern tıbbın esas amacına uygun olarak obstetri pratiği erken doğum eylemini önlemeye odaklanmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erken doğum eylemi sık görülür ve insidansı gelişmiş ülkelerde bile artma eğilimindedir. Erken doğum eylemi insidansı kaynaklara göre değişmekle birlikte tüm doğumların %10-15'inde görülmektedir. Erken doğum eylemi yüksek bebek mortalite ve morbiditesinin yanında ekonomiye önemli yük getirmesi nedeniyle doğum kliniklerindeki en önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Yaklaşık 50 yıl kadar önce erken doğum eylemini önlemek için esasında prematüriteye yol açan faktörlerin tanımlanması ve önlemler alınması gerektiği vurgulanmıştır ve günümüzde de patogeneizde rol alan yeni faktörlerin tanımlanması için çabalar sürmektedir. Tedavinin erken uygulanması yani erken doğum eyleminin erken tanısı erken doğumu önlemede başarıyı etkileyen temel faktördür.

Hangi gebeliklerin erken doğumla sonuçlanacağını öngörülmesi aşağıdaki nedenlerden ötürü çok önemlidir:

-Hangi kadınların erken doğum eylemiyle karşılaşabileceğini öngörmek bize riske spesifik tedavi verme olanağı sağlar.

-Risk altındaki belli bir kadın popülasyonunun tanımlanması bize uygun tedaviyi deneme şansı verir.

-Hangi kadınların kliniğinin erken doğuma doğru gittiğini öngörmek erken doğumla ilgili patofizyolojik mekanizma ve yollarla ilgili önemli ipuçları verir.

Erken doğum eylemi tanısı almış tekil gebelerle aynı haftalardaki kontrol grubu hastaları serum Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi değerleri açısından araştırdık ve hastaların demografik

verilerinde (yaş, obstetrik öykü-gravida, parite, ve laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Gruplar arasında Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi yönünden farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0.706$, $p=0.621$, $p=0.450$).

Ancak yapılacak yeni çalışmalarda çalışma gruplarının sayısının artırılması ve çalışmaların farklı toplumlarda yapılması ve bu toplumlarda oksidan seviyeyi etkileyen parametrelerin ayrıntılı irdelenmesi ile daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Gelişen O, Sivaslıoğlu AA. Bölüm 65: Preterm Eylem. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı), Ankara, Güneş Kitabevi, 2006:727-737.
2. Kişnişçi AH, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürđan T ve ark. Eylem ve Doğum. In: Şener T (eds) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (1st ed) Ankara, Güneş Kitabevi. 1996:1465-1480.
3. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wensrom KD. Preterm Birth. In: Cunningham FG (eds) Williams Obstetrics (22nd ed). McGraw-Hill. 2007:689-727.
4. Decherney HA, Nathan L. Late Pregnancy Complications. In: Roman SA, Pernoll LM (eds) Current Obstetrics & Gynecologic Diagnosis & Treatment (9th ed) Newyork, McGraw-Hill. 2003:286-300.
5. Creasy RK, Resnik R. Preterm Labor and Delivery. In: Creasy (eds) Maternal-Fetal Medicine (5 th ed) Philadelphia, WB Saunders C. 2004:623-661.
6. Hacker FN, Moore GJ. Preterm labor and Premature Rupture of Membranes. In: Hobel JC (eds) Essentials of Obstetrics and Gynecology (3rd ed) Philadelphia, WB Saunders C. 1998:312-323.
7. Beksaç SM, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken Doğum Eylemi. In: Ceyhan N, Kavak NZ, Gelişen O (eds) Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji (1 st ed) İstanbul, NM Medikal & Nobel. 2001:1142-1179.
8. Guinn DA, Gibbs RS. Preterm labor and delivery. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF (eds) Danforth's Obstetrics and Gynecology (9th ed) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2003:173-190.

9. Minino AM, Arias E, Kochanek MA, Murphy SL, Smith BL. Deaths: Final data for 2000. National Vital Statistics Report. 2001;50:8-14.
10. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA. 2000;283:1591-1598.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists: Assessment of risk factors in preterm birth. Clinical Management Guidelines for obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. No. 31,2001.
12. Mauriceau F. Traité des maladies des femmes grosses, et de celles qui sont accouchées. Paris: Compagnie des Libraires, 1740:4(12),555-556.
13. Utter G, Dooley S, Tamura R. Awaiting cervical change for the diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:882-886.
14. Guinn D, Goepfert A, Owen J. Management options in woman with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:814-818.
15. [Lockwood, CJ, Senyei, AE, Dische, MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med. 1991; 325:669.](#)
16. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Paul D.S. Births: Final data for 2001. National Vital Statistics Reports. 2002;51:1-4.
17. Donovan EF, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Stevenson D. K., Wright, L. L. Younes N. et. al. Outcomes of very low birthweight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:742 -753.

18. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178-187.

19. Hack M, Taylor HG, Klein N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med.* 1994;331:753-760.

20. Woods NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:378-384.

21. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Sheldon B, Joel Verter, Ann Stark, et. al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics.* 2000;107:1-14.

22. De Palma RT, Leveno KJ, Kelly MA, Sherman ML, Carmody TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:432-442.

23. Picuch RE, Leonard CH, Cooper BA. Outcome of infants born at 24-26 weeks gestation:II Neurodevelopmental outcome. *Obstet Gynecol.* 1997;90:809-817.

24. Meiss PJ, Ernest JM, Moore ML. Regional program for prevention of premature birth in Northwestern North Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:550-561.

25. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wensrom KD. Parturition. In: Cunningham FG (eds) *Williams Obstetrics* (21th ed). McGraw-Hill. 2001:252-290.

26. Meis PJ, Michhielutte R, peters TJ, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, et al. Factors associated with preterm birth in Cradiff, Wales: II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am j Obstet Gynecol.* 1995;173:597-603.

27. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:562-567.
28. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: The value of new vs. Standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health.* 1998;88:233-236.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births-United States, 1980-1997. *MMWR.* 2000;49:535-543.
30. Newman R, Luke B. *Multifetal Pregnancy.* Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2001:244.
31. Tallo CO, Vohr B, Oh W. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr.* 1995;127:794-801.
32. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Eng J Med.* 2000;342:1500-1507.
33. Nageotte MP, Dorchester W, Porto M. Quantitation of uterin activity preceding preterm birth, term and post-term labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:1254-159.
34. Resnik R. Issues in the management of preterm labor *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:
35. Weiss G. Endocrinology of parturition. *Clin J Endoc Metab.* 2000;85:4421-4425.
36. Çalışkan E, Haberal A. Bölüm 18: Doğumu oluşturan kuvvetler. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* (2. Baskı), Ankara, Güneş Kitabevi. 2006:203-216.

37. Challis JRG, Lye SJ. Chapter 6: Characteristics of parturition. In: Creasy (eds) *Maternal- Fetal Medicine* (5 th ed) Philadelphia, WB Saunders C. 2004:79-87.
38. Norwitz ER, Robinson JN. A systemic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001;25:223-235.
39. Bisits A, Madsen G, McLean M, O'Callaghan S, Smith R, Gilles W. Corticotropin releasing hormone: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:862-866.
40. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:717-726.
41. Elovitz MA, Baron J, Philippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1059-1066.
42. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Das A, Miodovnik M, Vandorsten PJ, et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:990-993.
43. Sanborn BM, Qian A, Ku CY, Wen Y, Anwer K, Monga M, et al. Mechanisms regulating oxytocin receptor coupling to phospholipase C in rat and human myometrium. In: Ivell R, Russel J (eds) *Oxytocin*. Newyork, Plenum Pres. 1995:469-479.
44. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto S, Bogic L, Tashima L, Garibay J, Millar LK. Relaxin: A role in the premature rupture of the fetal membranes independent of infection In: *Preterm Birth, Etiology, Mechanisms and Prevention*, Charleston, SC UAB Pres. 1997:124-132.
45. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, VonHagen S, Lederer K. Elevated first trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1993;82:821-828.

46. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm labor and delivery. In Lockwood CJ (ed): *Precis: Obstetrics*, 2nd ed. Washington, DC 1999:198-216..
47. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. *Obstet Gynecol.* 1996;87:656-663.
48. Narahara H, Johnston JM. Effects of endotoxins and cytokines on the secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:531-546.
49. Gravett MG, Witkin SS, Haluksa GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model of intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1660-1671.
50. Hillier SL, Nugent RP, Eschanbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth weight infant. *N Engl J Med.* 1995;333:737-743.
51. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;80:173-179.
52. Hauth JC, MacPherson C, Carey JC, Klebanoff MA, Hillier SL, Ernest JM, et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 831-835.
53. Hitti J, Tarzcy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol.* 2001;98:1080-1089.

54. Tabacova S, Baird DD, Balabaeva L: Exposure to oxidized nitrogen:lipid peroxidation and neonatal health risk. *Arch Environ Health*. 1998;53:214-221
55. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo controlled double-blinded study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:419-424.
56. Meis PJ, Klebanoff M, Thom M, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Prevention of recurrent preterm birth by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003;348:2379-2387.
57. Moore TM, Iams JD, Creasy RK. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;83:517-523.
58. Iams FD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1097-1106.
59. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1020-1037.
60. Goldenberg RL, Mercer BM, Meiss PJ. The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:643-649.
61. Iams JD, Casal D, McGregor JA. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;93:517-525.
62. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1999;93:517-529.

63. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):656-7.
64. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004;16(4):200-3
65. Nobi H, Gille L, Staniek K. Intracellular generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2005;69:719-23
66. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555(3):589-606.
67. Zouzou Boudjeltia K, Moguilevsky N, Bollen A, Waelbroeck M, Robberecht P. et al. Oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase at the surface of endothelial cells; an additional mechanism to subendothelium oxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325(2):434-8.
68. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem-Biol Interact.* 2000;129:113-39
69. Kesecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):61-4
70. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Intern Med.* 2004;50:321-5.
71. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatiform mole. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:563-6.
72. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Research.* 1994; 54:1969-75.

73. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988;63(3):381–8.
74. Halliwell B, Gutteridge J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 1984;219,1-14.
75. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut Res.* 1988;202(5):363–75.
76. Tappel Al. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc.* 1973;32(4):1870–4.
77. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J Annals Int Med.* 1987;107(6):526–45.
78. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. *J Toxicol Clin.* 1993;49(4):481–493.
79. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999;302:67–87.
80. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *Free Radic Biol Med.* 1993;61(3):225–242.
81. Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid Exchange formation. *J Clin Invest.* 1985;75(3):35–7.
82. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem.* 1984;222:1–15.

83. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem.* 1995;42(6):18–19.
84. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci.* 1984;41(3):157-62.
85. Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Çukurova Üniversitesi. Adana.1983.
86. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992;64(65):547–51.
87. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J Cancer Res.* 1994;54(6):12–15.
88. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. J. Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases. *Free Radic Biol Med.* 1986;64(3)427–456.
89. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. *Chemistry Physics Lipids.* 1987;44(6):227–53.
90. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. *J Aging Disease.* 1984;65(24):53–66.
91. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119(12):109–111.
92. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biohysica Acta.* 1987;921(21):457–64.

93. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156(26):341–347.

94. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286(35):607–11.

95. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26(4):351–7.

96. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım A.Ş. 1995;5:1–3.

97. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res.* 1992;16:75–87.

98. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester. 1993;19-39.

99. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9–19.

100. Totter, JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77;1763–1767.

101. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi.* 1998;36:33–6.

102. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem* 1992;36(1):66–70.
103. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J Clin Med*. 1994;125(35):26–37.
104. Burton G, Traber M. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr*. 1989; 119(6):109-11.
105. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem*. 1989;183:16-20.
106. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med*. 1991;91:14–22.
107. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin Biochem*. 2004;37:112–9.
108. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem*. 2005;47(5):119–29.
109. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J Mutation Research*. 2005;583:49–54.
- 110 Janet M, Burlingame M, Navid E, Rakesh S, Edward M, Tommaso F. Total Antioxidant Capacity and Reactive Oxygen Species in Amniotic Fluid. *Obstet Gynecol*. 2003;101:756–61.

111. Waldemar D, Urszula T, Anna T, Adam P, Wieslaw S and Bronislaw Z. Decreased selenium concentration in maternal and cord blood in preterm compared with term delivery. *Analyst*. 1998;123:93–97.
112. Mariangela L, Serafina P, Piero V, Barbara M, Antonio K, Giovanni C, et.al. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *J Clin Biochem*. 2007;40:793–797.
113. Sandeep C, Vanita J, Indu G and Madhu K. Nitric oxide metabolite levels in preterm labor. *J Obstet Gynaecol*. 2007;33(5);710–717.
114. Russell W. J, Thomas E. M, Michael R. H. Nitric Oxide Inhibits Preterm Labor in the Rhesus Monkey. *J Mat-Fet Med*. 1993;2(4);170-175.
115. Michael F.E. D, Alexander E. O, Sami T, Nasser A, Tunde F, Sanjit F, et.al . Nitric Oxide Metabolite Levels in Preterm and Induced Labor. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56;197-202.
116. Emanuela M, Romolo D, Barbara V, Alessandro A, Francesca R, Ermelando V. C. Amniotic fluid nitric oxide metabolite levels and nitric oxide synthase localization in fetoplacental tissues are modified in association with human labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;89;47–54.
117. Maqsood A, Prateek K.M, Prabhat K, Mohammad K. J. S. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Contam Toxicol*. 2009;27;70–74.
118. Ngina C, Merrill D. Antioxidants for prevention of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2004;47(4);822–832

119. P.S.Steyn, H.J.Odendaal, J. Schoeman, C. Stander, N. Fanie, D. Grove. A randomised, double-blind placebo-controlled trial of ascorbic acid supplementation for the prevention of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;23(2);150-155.
120. Cathy N, Nathalie L, Pierre-Yves A, Marie-Jose`phe S, Monique K. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *Eur J Epidemiol.* 2007;22;715–721.
121. Fiona M, Andrew N. Antioxidants and preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG.* 2005;112;588–594.
122. Ligita M and Regina G. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environ Health: A Global Access Science Source* 2002, 1:6
123. Tabacova S, Baird DD, Balabaeva L: Exposure to oxidized nitrogen:lipid peroxidation and neonatal health risk. *Arch Environ Health.* 1998;53;214-221