



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SERVİKOVAJİNAL SIVIDAKİ β HCG ve PROLAKTİN DÜZEYLERİNİN PRETERM DOĞUMU BELİRLEMESİNDEKİ ROLÜ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEZGİN SÖNMEZ

OCAK 2004

**SERVİKOVAJİNAL SIVIDAKİ β HCG ve PROLAKTİN
DÜZEYLERİNİN PRETERM DOĞUMU BELİRLEMESİNDEKİ
ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

Dr. SEZGİN SÖNMEZ

OCAK 2004

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıp Fakültesi Onayı

Prof. Dr. İbrahim Sarı
Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Dekanı,

Bu tezin uzmanlık tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.

Prof. Dr. Ahmet Göçmen
Gaziantep Üniv. Tıp Fak.
Kadın Hast. ve Doğum AD. Başkanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ali İrfan Kutlar
Gaziantep Üniv. Tıp Fak.
Kadın Hast. ve Doğum AD. Öğretim Üyesi

Sınav Juri Üyeleri

.....	-----
.....	-----
.....	-----
.....	-----
.....	-----

ÖZ

Servikovajinal sıvıdaki β HCG ve prolaktinin preterm doğumu belirlemesindeki rolü
SÖNMEZ SEZGİN
Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ali İrfan Kutlar
Ocak 2004, 61 Sayfa

Amaç perinatal mortalite ve morbidite oranlarını yükselten en önemli nedenlerden olan preterm doğumun önceden belirlenmesinde SV-S'da HCG ve prolaktinin etkinliğini araştırmaktır.

Bu nedenle 1/4/2003 ve 5/11/2003 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran preterm eylemde olan 40 hasta ve sancısı olmayan 40 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş, gravida, parite, latent period, SV-S'da PRL ve HCG konsantrasyonları değerlendirildi.

Çalışma grubundaki hastaların %52'sinde, kontrol grubu hastaların ise %10'unda preterm doğum görüldü. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, gestasyonel haftalar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma grubunda latent period kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa, aynı şekilde çalışma grubunda PRL ve HCG konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Çalışma grubunda PRL ve HCG değerleriyle latent periodlar arasında anlamlı sayılan negatif korelesyon görüldü ancak kontrol grubunda bu ilişki görülemedi. Prolaktin için cut-off değer 1.9 ng/ml, HCG için 25 mIU/ml olarak ölçüldü. Bu değerlere göre prolaktinin preterm doğumu önceden belirleyebilmesindeki sensitivitesi %96, spesifitesi %80, Pozitif prediktivitesi %68, negatif prediktivitesi ise %97 olarak hesaplandı. HCG için ise sensitivite %92, spesifite %72, pozitif prediktivite %60 ve negatif prediktivite ise %95 olarak hesaplandı.

Araştırmamız sonucunda, SV-S'daki HCG ve PRL değerlerinin, preterm doğumu önceden belirleyebilme değerlerinin yüksek olduğu, hatta fFN'in prediktivitesine yakın olduğunu gördük. Bunun sonucunda fFN'in maliyetinin yanında PRL ve HCG'nin maliyetinin küçümsenmeyecek kadar düşük olduğu ülkemizde bu çalışmanın değerini birkez daha ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Preterm Doğum, Servikovajinal Sıvı, Prolaktin, HCG

ABSTRACT

The role of HCG and prolactin levels in the cervicovaginal fluid for the prediction of preterm delivery

SÖNMEZ SEZGİN

Residency in Obstetric and Gynecology Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali İrfan Kutlar

Ocak 2004, 61 Pages

The aim of this study was to assess the efficiency of HCG and prolactin in the cervico vaginal fluid for prediction of preterm labor, which is one of the most important factors in perinatal mortality and morbidity.

Forty patients with preterm labor and 40 patients without pain have been admitted to then Gaziantep University, Faculty of medicine Department of Obstetrics and Gynecology between 1/4/2004 and 5/11/2003 were taken into the content of this study. Age, gravidity, parity, the duration of latent period prolactin and HCG concentrations in the cervicovaginal fluids of all patients were evaluated.

Preterm labor was determined at 52 % of the patients in the study group and 10 % of the patients in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of age, gravidity, parity; and gestational age ($p>0.05$). The duration of latent period was significantly shorter in the study group ($p<0.05$). Also the concentrations of prolactin and HCG were significantly higher in the study group than the control group ($p<0.05$). There was a significant negative correlation between prolactin and HCG values and duration of latent periods in the study group, but this correlation was not determined in the control group. Cut-off values for prolactin was set at 1.9 ng/ml and for HCG at 25 mIU/ml. According these values , sensitivity and spesifity of prolactin in predicting preterm labor was determined to be 96 % and 80 %, respectively. The sensitivity, spesifity, positive and negative predictivity of HCG was determined to be 92 %, 72 %, 60 % and 95 % respectively.

We have demonstrated that the predictive values of HCG and prolactin concentrations in the cervicovaginal fluid were high according to our study being almost equally effective as fetal fibronectin. The importance of this study is better recognized when the most favorable cost of prolactin and HCG compared with fetal fibronectin is considered.

KEYWORDS: Preterm Delivery, Cervicovaginal Fluid, Prolaktin, HCG

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Göçmen, Doç. Dr. A. İrfan Kutlar, Doç. Dr. Özcan Balat ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Karaca'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Genel Cerrahi, Anesteziyoloji, Patoloji ve Üroloji Anabilim Dallarının kıymetli öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine, tez çalışmamda yakın katkılarını gördüğüm biyokimya AD öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, Uzm. Dr. İbrahim Erkutlu'ya, Dr. Gökhan Bolluk'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi bildiririm.

Dr. Sezgin Sönmez
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	I
ABSTRACT.....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Risk skortlama sistemleri.....	3
2.2. Klinik ölçütler.....	16
2.3. Biyokimyasal ölçütler.....	19
2.4. Preterm eylemde tedavi yaklaşımları.....	25
3. MATERYAL METOD.....	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

CRH.....Kortikotropin Saliverici hormon

CRP.....C-Reaktif Protein

fFN.....Fetal Fibronektin

HCG.....Human Koryonik Gonadotropin

İL-1.....İnterlökin 1

PRL.....Prolaktin

SV-S.....Serviko Vajinal Sıvı

TNF.....Tümör Nekrozis Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Creasy risk faktörleri şeması.....	15
Tablo 2: : Servikal dilatasyon ve doğum yüzdesi.....	16
Tablo 3: Gruplar arası yaş, parite, gravida, gebelik haftası ve doğum haftası verileri.....	32
Tablo 4: Preterm eylem ve kontrol grubundaki HCG, Prolaktin verileri.....	33
Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubu hastalarda preterm doğum - miad doğum yapan hastaların HCG değerleri.....	36
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubu hastalarda preterm doğum - miad doğum yapan hastaların prolaktin değerleri.....	37
Tablo 7: Preterm eylem grubunda latent dönem ile prolaktin ve HCG arasındaki regresyon analizi.....	38
Tablo 8: Kontrol grubu latent dönemin regresyon analizi.....	39
Tablo 9: Preterm eylem grubu latent dönem ile prolaktin, HCG değerleri arasındaki korelasyon analizi	40
Tablo 10: Kontrol grup latent dönem ile prolaktin ve HCG değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Preterm doğum eyleminin fizyopatolojik şeması.....	13
Şekil 2: Preterm eylem grubundaki ve kontrol grubundaki ortalama Prolaktin değerleri.....	34
Şekil 3: Preterm eylem grubu ile kontrol grubu arasındaki ortalama HCG değerleri.....	34
Şekil 4: Preterm eylem grubu ile kontrol grubundaki hastalarda preterm doğum yapanlarla miadda doğum yapan hastaların oranları.....	35
Şekil 5: Preterm eylem ve kontrol grubundaki hastalarda preterm doğum - miad doğum yapanların HCG ortalamaları.....	36
Şekil 6: Preterm eylem ve kontrol grubunda preterm doğum ile miad doğum yapan hastaların ortalama prolaktin değerleri.....	38
Şekil 7: Preterm eylem ve kontrol grubundaki latent dönem ile SV-S'daki Prolaktin değerleri arasındaki korelasyon	40
Şekil 8: Preterm eylem ve kontrol grubu hastalarda latent dönemle HCG değerleri arasındaki korelasyon.....	42
Şekil 9: Prolaktinin ROC (Receiver Operating Characteristics Curve) eğrisi.....	43
Şekil 10: HCG'nin ROC eğrisi.....	44

GİRİŞ ve AMAÇ

Preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce, maturitesini tamamlamamış bir fetüsün doğmasıdır. Preterm doğum toplumdan topluma değişebilir. Genel olarak tüm doğumların %10'unun preterm doğum olduğu tahmin edilmektedir (1).

Preterm eylem ise, 37. gebelik haftasından önce servikal değişikliklerle birlikte saatte 6-8 veya 20 dk. içinde 4 kontraksiyonun olması olarak tanımlanır. Bir diğer tanımı ise, 37 gebelik haftasından önce 2 cm den fazla servikal açıklık veya servikal silinmenin %80 den fazla olması olarak tanımlanır (2). Prematürite perinatal mortalite ve morbitelerin yaklaşık % 75-80'inden sorumludur. Perinatal bakım konusundaki önemli ilerlemelere rağmen preterm doğum, tüm doğumların % 7-10'unu oluşturmaktadır. Preterm infantlarda çoğunlukla oluşan sorunlar ise solunum sıkıntısı (Respiratuar distres sendromu, Bronkopulmoner displazi), hipoglisemi, hipotansiyon, beslenme bozuklukları, hiperbilürubinemi, apne ve çoğunlukla preterm infantlarda görülen intrakraniyal kanama, nekrotizan enterokolit, serebral palsy, sağırılık gibi sorunlardır (3).

Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde fiziksel ve mental ciddi problemler gelişmektedir. Komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır (1). Bundan dolayı preterm eylemi engellemek için birçok risk skorları ortaya atılmıştır. Preterm doğumu azaltmaya yönelik her türlü çalışmanın temelinde iki yaklaşım vardır:

1-Preterm doğum eylemi başlamadan tanısını koyarak önlemeye çalışmak.

2-Başlamış preterm doğum eylemi sürecinin erken doğuma ilerlemesini durdurmaya çalışmaktır (4).

Preterm eylem nedenleri araştırıldığında idiyomatik olguların çoğunlukta olduğu görülür. Maternal nedenler %31, plasental nedenler %11, fetal nedenler %5 iken idiyomatik nedenler geniş yer kaplamakta olup, %30-70 oranındadır (1).

Bir çalışmayla, yaklaşık 40 yıldan uzun bir süre önce ne zaman prematürüteye yol açan faktörler tam anlaşılırsa o zaman önleme adına herhangi bir makul girişim yapılabileceği fark edilmiştir. Bu nedenle fetomaternal etioloji olmayan idiopatik nedenli olan preterm eylemin durdurulması gereklidir. Bu bilgiler ışığında pek çok yayınlanmış seride preterm eylemle başvuran hastaların sadece %10-20' si tokoliz için uygun hastalardır. Bu durum ise erken tanıyı amaçlayan stratejilere yönelik ilgiyi artırmıştır (5). Bu stratejilerin etkinliğini neyle izleyebiliriz. Bunun için dört soruyu tartışmalıyız.

- 1-Preterm doğum için yüksek riskli kadınları tam olarak tanımlayabilir miyiz?
- 2-Erken tanı preterm doğuma yol açan yüksek riskli gebelikleri önleyebilir mi?
- 3-Daha erken tanı doğumu geciktirip tedavinin etkinliğini artırabilir mi?
- 4-Gecikmiş doğum neonatal prognozu geliştirir mi?

Bu nedenle preterm eylemin önlenmesindeki bir strateji bu dört tanımlamanın hepsinde başarılı olursa ancak başarılı olabilir. Bundan dolayı birçok çalışmalar yapılmıştır ancak istenilen başarı elde edilememiştir. Klinik ve demografik özellikler gibi preterm doğum risk faktörlerinin, preterm doğumun önceden belirlenmesindeki sensitivitesi (%40-60), spesifitesi (%89), pozitif prediktif değeri (%15-30) düşük bulunmuştur(4,5). Bu nedenle bu değerleri daha yüksek olan başka yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur bunlar genel olarak tükürkte, plazmada, idrarda estradiol, plazmada 17β progesteron, CRP (C Reaktif Protein), CRH (Kortikotropin Salıverici Hormon) gibi hormonlar üzerinde çalışılmıştır.

Son yıllarda önemi giderek artan cerviko vaginal sıvıda (SV-S) fetal fibronektin düzeyi üzerinde çalışılmaktadır. SV-S'da fFN'in (Fetal Fibronektin) preterm doğumu tahmin etmede daha etkin bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda preterm eylemde olan hastalarda, SV-S'da fetoplazental, maternal kaynaklı insan koryonik gonadotropin (HCG) ve desidial kaynaklı prolaktinin varlığının, preterm doğumu tahmin etmede etkin bir biyokimyasal belirteç olabileceğini araştırdık.

GENEL BİLGİLER.

Preterm doğum eyleminin önlenmesine yönelik çalışmalar erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik olmuştur. Erken tanıda halen kullanılan ölçütler klinik ve biyokimyasal belirteçlere dayanır. Bunlar arasında :

- 1-Daha önceden varolan ya da gebelikte gelişen risklerin belirlenmesi.
- 2-Serviksteki değişikliklerin elle veya ultrasonografi ile saptanması
- 3-Kontraksiyon sıklık ve şiddetinin giderek arttığının belirlenmesi.
- 4-Vajinal kanamanın varlığı.
- 5-Eylemle beraber fetusta değişikliklerin saptanması, sayılabilir.

Preterm eylem ve doğumla ilişkisi olan pek çok risk faktörü uzun yıllardan beri bilinmektedir.

1-RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ

1.Demografik riskler:

- a. Yaş
- b. Irk
- c. Sosyoekonomik durum

2. Davranışsal ve çevreye ait riskler:

- a. Sigara içimi
- b. Diğer kötü alışkanlıklar
- c. Yetersiz beslenme
- d. Aşırı fiziksel aktivite
- e. Seksüel aktivite
- f. Psikolojik faktörler

3. Prenatal bakım eksikliği.

4. Gebelik öncesi medikal riskler

- a. Kötü obstetrik öykü

- b. Uterusa ait konjenital ya da akkiz malformasyonlar
 - i - DES'e maruziyet (Dietilstilbesterol'e maruz kalmak)
 - ii - Myom

- c. Servikal yetmezlik
- 5. Gebelikte olan komplikasyonlar

- a. Çoğul gebelik
- b. Amniotik sıvı volüm anomalisi
- c. Fetal anomaliler
- d. Ağır enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar
- e. Abdominal cerrahi

1. Demografik riskler: Düşük doğum ağırlığı insidansı ile ilişkili olan çeşitli sosyoekonomik karakteristiklerin iyi gösterilememiş olmasına karşın erken doğumla ilişkisi vardır.

a. Yaş ve ırk: Bu risk faktörleri 20 yaş ve altı, 35 yaş ve üstü, yetersiz eğitim almak, beyaz ırk dışından olmaktır. Yaşa ilişkin faktörler, yaşın kendisinden fazla değişkenler arası ilişkileri karmaşıklaştırıcı ek değişkenler içerebilir. Örneğin, genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. Yaşlı kadınlarınsa myom gibi daha çok uterus anomalileri bulunabilir. Siyah kadınlarda erken doğum oranı beyazlardakinin iki katıdır (% 18.9 siyaha karşılık %8.8 beyaz) (7). Yaş, parite, eğitim, anne statüsü, beslenme, prenatal bakım, sigara içimi ve madde bağımlılığı geleneksel risk faktörleridir. Düşük doğum ağırlığı, genç yaştaki gebelerde daha fazla görülmektedir. Bu doğumların % 24.6'sı genç annelere aittir. Aynı yaştaki siyah anneler, beyaz annelerle karşılaştırıldığında siyah annelerin daha fazla erken doğum ve abortus yaptıkları görülmüştür.

b. Sosyoekonomik durum: Geri kalmış ülkelere gelişmiş ülkelere göç eden kadınlar (gelişmiş ülkelere göç etmeyen kadınlara göre) daha az perinatal ölüm oranına sahiptirler. Sosyoekonomik durum ile ilgili yapılan bir çok araştırmada, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin düşük sosyoekonomik durumdaki kadınlarca

doğurulduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük sosyoekonomik koşullu kadınların erken doğum risklerinin, genelden iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (7)

2-Davranış ve çevreye ait faktörler

a. Sigara içimi ve uyuşturucu kullanımı: Sigara içme alışkanlığıyla ilgili kontrollü bir çalışmada, sigara içenler erken doğum eylemi yönünden yüksek risk altındadırlar. Bu vakalarda fetal gelişme geriliği oranında çok yüksektir (7). Kadınların % 30'unun sigara içtiği Birleşik Devletler'de, tüm preterm doğumların % 13-20'si maternal sigara içimine bağlanmıştır (7). Sigara içimi, preterm prematür membran rüptürü, ablatio plasenta, plasenta previa ve fetal ölüm gibi preterm doğuma yol açan spesifik olumsuz sonuçların sıklığını da artırır. Bu risk içilen sigara sayısı ile orantılıdır. Sigara içmeyenlerde erken doğum hızı % 12.5 iken günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde ise % 29.7'ye çıkmaktadır. Erken membran rüptürü insidansı da annenin sigara içmesi ile artmaktadır. Günde 20'den fazla sigara içen kadınlarda 33. haftadan önceki doğumlarda % 60, 37. haftadan önceki doğumlarda ise % 20 oranında artış tespit edilmiştir (8,18).

Kokain ileri derecede anestezi ve lokal vazokonstriktördür. Noradrenalin, dopamin re-uptakeyi önleyerek taşikardi, hipertansiyona yol açar. Kokain kullanımına bağlı preterm eylem, ablatio plasenta, fetal gelişme geriliği tanımlanmıştır (19).

b-Beslenme durumu: Gebelik başlangıcındaki anne ağırlığının düşük olması preterm eylem insidansını etkiler. Bunun yanında gebelikte yetersiz kilo alımı (haftalık kilo artışı 0.27 kg'ın altında kaldığı kadınlar) preterm eylem riskini % 50-60 oranında artırır (7,13).

c. Aşırı fiziksel aktivite: Aşırı fiziksel aktivite, düşük doğum ağırlığı riskini (intrauterin büyüme geriliği ve preterm doğuma neden olarak) arttırabilir. Gebeliği esnasında çalışan kadınların bebeklerinin, çalışmayan kadınların bebeklerine oranla daha yüksek mortalite gösterdikleri rapor edilmiştir. Ancak bazı araştırmalarda ise ağır iş ile erken doğum arasında çok az bir ilişki bulunmuştur. Hatta Mamelle ve Munoz, çalışan hastalarda erken doğum oranının değişmediğini ortaya koymuştur. Çalışma ile erken doğum arasındaki tek ilişki uzun süreli ayakta durmaktır (9).

Ayakta durarak çalışanlarda düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma oranı çalışmayanlara göre daha fazladır. Geç gebelikte ayakta durarak çalışan kadınlarda büyük plasental infarktların progresif olarak arttığı gösterilmiştir. Uteroplasental kan akımının azalması fetal büyüme geriliği ve büyük plasental infarktların oluşmasını da açıklar (3,10).

d-Seksüel aktivite: Orgazm ve koitus preterm eylem nedeni olarak incelenmiş ancak tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Koitusla, sperm sıvısındaki prostaglandin yoğunluğuna bağlı olarak kasılmalara neden olur. Ayrıca vajende bakteri sayısını da artırabilir. Ancak normal gebelerde, toplam verilere bakılırsa koitus erken doğum eylemi riskini artırmamaktadır (7). Sayle ve arkadaşları çalışmalarında seksüel aktiviteyle preterm eylem arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu konuda daha geniş araştırma yapılması gerekmektedir (12).

e-Psikolojik faktörler: Depresyonla preterm doğum arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak anksiyete ile preterm doğum arasında ilişki saptanmıştır (28).

3.Prenatal bakım eksikliği: Birçok davranışsal risk faktörleri gibi prenatal bakım yokluğu ya da uygunsuzluğu olan kadınlar, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı açısından en riskli grubu oluştururlar. Günümüzde prenatal bakım önemli bir yer tutmaktadır. Prenatal bakımın temeli koruyucu hekimliktir. Gebelik fizyolojik bir olay olmasına rağmen % 5-20 olguda komplikasyonlar nedeniyle anne ve fetusun sağlığı tehlikeye girmektedir.

Gebeyi izleyen hekim gebelik sırasında oluşabilecek fizyolojik değişiklikleri iyi bilmelidir. Böylece patolojik değişiklikleri daha iyi şekilde fark edebilir ve oluşabilecek kötü sonuçları en aza indirebilir. Birçok merkezde preterm doğumu önleme programları geliştirilmiştir. Bu programlar preterm eylemin erken uyarıcı belirti ve bulgularının hastaya öğretilmesi esasına dayanır. Programın temel özelliği anemi, enfeksiyon gibi preterm eyleme predispozan faktörlerin düzeltilmesi, gebelere preterm eylem semptomlarının tanıtılması, kontraksiyonların nasıl saptanacağına öğretilmesi, vajinal kanama olması, vajinal akıntıda artma veya değişmesi, uterus kasılmalarının artması, amnion sıvısının dışarı sızması, pelvis

içi dolgunluk hissi veya sırt ağrısı olacağı anlatılması, hastanın herhangi bir sorun halinde ilgili bir sağlık personeli ile temas kurabilme imkanına kavuşması, haftalık pelvik muayeneler ile serviks uteri özelliklerinin değerlendirilmesidir (2,7).

Preterm eylemi önleme programları ile perinatal mortalitede %50, morbiditede ise %70 azalma sağlanabilmiştir. ABD'de iyi sonuçlar sadece sosyoekonomik düzeyi iyi olanlarda alınmış olsada Fransada sosyoekonomik düzeyi kötü olanlarda olumlu sonuçlar alınmıştır (2). Fransa'da preterm eylemi önleme programı 10 yıl süreyle uygulanmış ve risk altında olan gebeler saptanmış, ancak değiştirilemeyecek riskler olan yaş, önceki gebelikte preterm doğum öyküsü, gebelik sırasında kanama olması değerlendirme dışında tutulmuştur. Bu program sonunda preterm doğumlar belirgin şekilde azalarak %7.9 dan %5.8 e daha sonraki dönemlerde ise %4.1' e düşmüştür (1).

Bir başka beş merkezde yapılan çalışmayla preterm doğumu önleme programlarının etkili olmadığı sonucu çıkmıştır (1).

Bunların yanında vajinal muayenede önemlidir. Vajinal pH ölçülerek ,bakteriel vajinozis taraması yapılmış olur. pH'nın 4.5'un üstünde olması ve bakteriyel vajinozisin doğrulanması (Whiff testi, Clue hücreleri) halinde gerekli antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Sonuçta programların genel olarak preterm eylem hızını %17 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hastaların sigara içmemeleri, uyuşturucu kullanmamaları, beslenmelerine dikkat etmeleri konusunda uyarılmaları gerekmektedir (2,7).

4. Gebelik öncesi medikal riskler:

a. Kötü obstetrik öykü: Preterm doğum insidansı daha önceki obstetrik sonuçlarla sıkı korelasyon göstermektedir. Önceki preterm doğum öyküsü % 17-47 oranında rekürrens riski taşımaktadır. Bu risk önceki preterm doğumlarla artmakta term doğumlarla azalmaktadır. Bir veya daha fazla ikinci trimester abortus öyküsü olan kadınlar daha sonraki gebeliklerinde belirgin olarak artmış preterm eylem riski taşımaktadırlar. Obstetrik öyküsünde preterm doğum hikayesi olan hastalarda

preterm doğum riskine sahiptirler. Bazı araştırmacılar bununla uyumlu sonuçlar bildirmekle beraber, bazıları böyle bir ilişki olmadığını vurgulamaktadırlar(14). Altıbin İskoç kadın üzerinde yapılan çalışmada preterm doğum öyküsünün mevcut gebelikteki preterm doğum olasılığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada öyküsünde preterm doğum sayısı ne kadar fazlaysa gebeliğinde preterm doğum yapma olasılığında o kadar artmaktadır. (14)

b. Uterusa ait konjenital ya da akkiz malformasyonlar:

i.Uterus anomalileri: Preterm doğumla önemli ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin uterus bicornista, preterm doğum insidansı %80'e kadar çıkabilir. İntra uterin yaşamda annenin dietilstilbestrol kullanmış olması sonucunda serviks yetmezliği veya T biçimli endometrial boşluk, preterm doğum riskini artırabilir (7).

ii.Uterin leiomyomlar: Gebeliklerin % 0.3-7.2'sinde leiomyom mevcuttur. Leiomyomların büyümesi ve ardından dejenerasyonu uterin irritabiliteyi artırır. Bu nedenle leiomyomlarla komplike olmuş gebeliklerde gebelik kaybı ve preterm doğumların insidansı artış göstermektedir. Uterin leiomyomlar artmış antepartum kanama ve membranların erken rüptürü ile birlikte görülmektedir. Leiomyomların lokalizasyonu oldukça önemlidir. Submukozal ve subplasental lokalizasyon büyük risk oluşturmaktadır (15):

c. Servikal yetmezlik: 2. trimesterde ağrısız olarak serviksin açılması ve membran rüptürü sonrasında spontan doğum veya abortusla karakterize bir Tablodur. Etyolojisinde, konjenital nedenler servikal bağ dokusu defektleri, edinsel nedenlerden ise doğum, küretaj vb. sonrasında oluşan servikal travmalardır. Tanı genellikle anamnezle konur. Ayrıca gebe olmayanlarda histerosalpingografide 8 mm ve üzeri olan olan servikal açıklık olması veya 8 nolu bujinin servikal kanaldan zorlanmadan geçmesiyle de konur (15). Transabdominal, transvajinal veya translabial yaklaşım serviksin ultrasonla değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemlerdir.

5-Gebelikte olan komplikasyonlar:

a.Çoğul gebelik: İkiz gebeliklere ilişkin kapsamlı bir çalışmaya göre, ikizlerde ortalama doğum zamanı 37.haftadır. İkiz gebeliklerde preterm doğum, tekil gebeliklere göre yedi ile on kat daha fazla görülür (20).

b. Amniyotik sıvı volüm anomalileri: Polihidramniosla birlikte anensefali veya oligohidramniosla birlikte olan renal ageneziste preterm eylem riski artmaktadır. Gerek polihidramnios gerekse çoğul gebeliğe bağlı nedenler uterus gerginliğini artırır. Gerginlik uterus kasındaki ileti aralığını artırabilir. Bu durumda uterusun, erken gebelik yaşında senkron kasılma mekanizmasını güçlendirir.

c. Plasenta ve plasenta implantasyon anomalileri: Preterm eylem ve preterm doğum riskini artırabilir. Plasentanın erken ayrılması, plasenta previa gibi nedenler uterus uyarılabilirliğine ve kasılmasına yol açar.

d. Erken membran rüptürü: Erken membran rüptürü (EMR) preterm eylem ve doğumun sık rastlanan nedenidir. Fetal zarların erken yırtılmasıyla 24 saat içinde erken doğuma girme ihtimali %50 den fazladır. Yedi gün içinde eylemin başlama olasılığı ise %75-90'dır (7).

e. Fetal anomaliler: Anensefali, renal agenezis ve diğer fetal anomalilerde preterm eylem riski artmaktadır.

f. Cerrahi girişim: Apendektomi ve adneksleri ilgilendiren özellikle uterusu yakın yerde gerçekleşen cerrahilerde uterusu duyarlılık ve kontraksiyon riski artmaktadır (7).

g. Ağır enfeksiyonlar: Sistemik enfeksiyon varlığında preterm doğum oranlarının arttığı bilinmektedir. Yıllar önce sürdürülen bir çalışmayla asemptomatik bakteriüriyle preterm eylem arasında ilişki görülmüştür. Bunlarda bakteriürisi olmayanlara göre iki kat fazla preterm doğum riski vardır. Çalışmalara göre tedavi edilmemiş pyelonefrit, %30 preterm eylem riski taşır. Diğer enfeksiyöz etkenlerden örneğin pnömoni de %25, tifoda %50 gibi preterm eylem riski taşımaktadır (7). Bu gebelerde preterm doğum, organizmaya karşı bir cevaptır.

Enfeksiyon önce vajende kolonize olduktan sonra desidua ve fetal membranlara ulaşır. Burada prostaglandin sentezini artırır. Bakteriyel fosfolipaz, amniyondan ön madde olan araşidonik asidi açığa çıkartırabilir ve prostaglandin sentezine yol açar. Gram negatif organizmalar desidua veya zarların endotoksinle uyarılması aracılığıyla prostaglandinleri salgılayabilir (1,7). Gram pozitif organizmalar ise peptidoglikanlar aracılığıyla prostaglandinlerin salgılanmasını artırır.

Fetal zarların lizozomlarında fosfolipaz A₂ bulunur. Buna bağlı olarak prostaglandin sentezi artarak uterusun kontraktıl aktivitesini artırır. Bejar ve arkadaşları *Bakteriodes* türlerinin, anaerob streptokok, fusiform türler ve *Gardnerella vaginalis*'in fosfolipaz A₂ yapma yeteneğini saptamıştır. Bennet ve arkadaşları da bu bakterilerin prostaglandin sentezini artırdığını bulmuşlardır. Yine bu araştırmacılar hücre kültürü modellerinde lökositlerin amnion hücreleri içindeki araşidonik asitin genel metabolizmasını artırıcı maddeler salgılayarak, prostaglandinleri ve non-siklooksijenaz metabolizmasını artırdıklarını göstermiştir. Çalışmacılara göre amnion hücreleriyle lökositler arasındaki etkileşme, preterm eylemi uyarmaktadır. Bu mekanizmaylada amniotik hücrelerin prostaglandin E₂ sentezi ve amnion türevli araşidonik asitin lökosit yardımcı metabolizmasıyla prostaglandin F_{2α}'ya dönüşümü olmaktadır (7,21).

Yapılan bir çalışmada *bakteriodes* preterm doğum nedeni olarak tahımlanmıştır. Bir başka çalışmada *B. bivius*un gebe kadınların vajinasında bulunmasının preterm doğum oranını iki göreceli risk nispetinde artırdığını, *Bakteriodes fragilis*in ise 1,7 göreceli riskle artırdığı vurgulanmıştır (7). Araştırmalarda 22-28 gebelik haftalarında bulunan vakalarında, *Gardnerella vaginalis*in preterm eylem insidansını artırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada preterm doğum yapanların %23'ünde *G. vaginalis* tespit edilmiş buna karşılık miadada doğum yapanların ise %15'inde bu organizma tespit edilmiştir (7). Goldenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tedavi ile preterm doğumu önleme hipotezinden yola çıkarak Bakteriyel vajinozis, *Trikomonas vaginalis* ya da her ikisinin beraber etken olduğu vajinal enfeksiyonu olan ve SV-S'da fFN düzeyi pozitif (50 ng/ml ve üzeri) olan toplam 89 gebe kadın da araştırma yapmışlar. Bu kadınlara metranidazol ve plasebo tedavisi

vermişlerdir. Sonuçta ise preterm doğum eylemi plasebo grupta %14,8 iken metranidazol grubunda %8,3 olarak saptanmıştır (23).

Clamydia trachomatis, bazı çalışmalarda preterm eylemle bağlantılı olduğu bulunmuştur, fakat araştırmacıların çoğu *Clamydia*'nın ancak zarların erken yırtılmasına neden olduğu hallerde preterm doğumla bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Ureaplasma urealyticum, preterm eylemdeki rolü çelişkilidir. Preterm doğum yapanların vajenlerinde %49 oranında bu organizma bulunurken miyada doğuranlarda bu oran %32 olarak bulunmuştur. Gibbs, prematüre doğuranlarda U. Urealyticum'un böyle rolüne rastlamamıştır. Bazı araştırmacılar bu organizmayı tedavi ederek preterm doğum üzerindeki sonuçlarını incelemişlerdir (7). Andrews ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, SV-S'da fFN'i pozitif (50ng/ml ve üzeri) olan 21-26 haftalardaki gebeleri iki gruba ayırmış, bir gruba eritromicin 250 mg 4x1 ve metranidazol 250 mg 4x1 vermiş, diğer gruba ise plasebo uygulamış, her iki grup arasında preterm doğum oranlarının değişmediğini göstermişlerdir. Böylece antibiyotik tedavisinin preterm doğumu önlemede bir önemi olmadığını vurgulamışlardır (22).

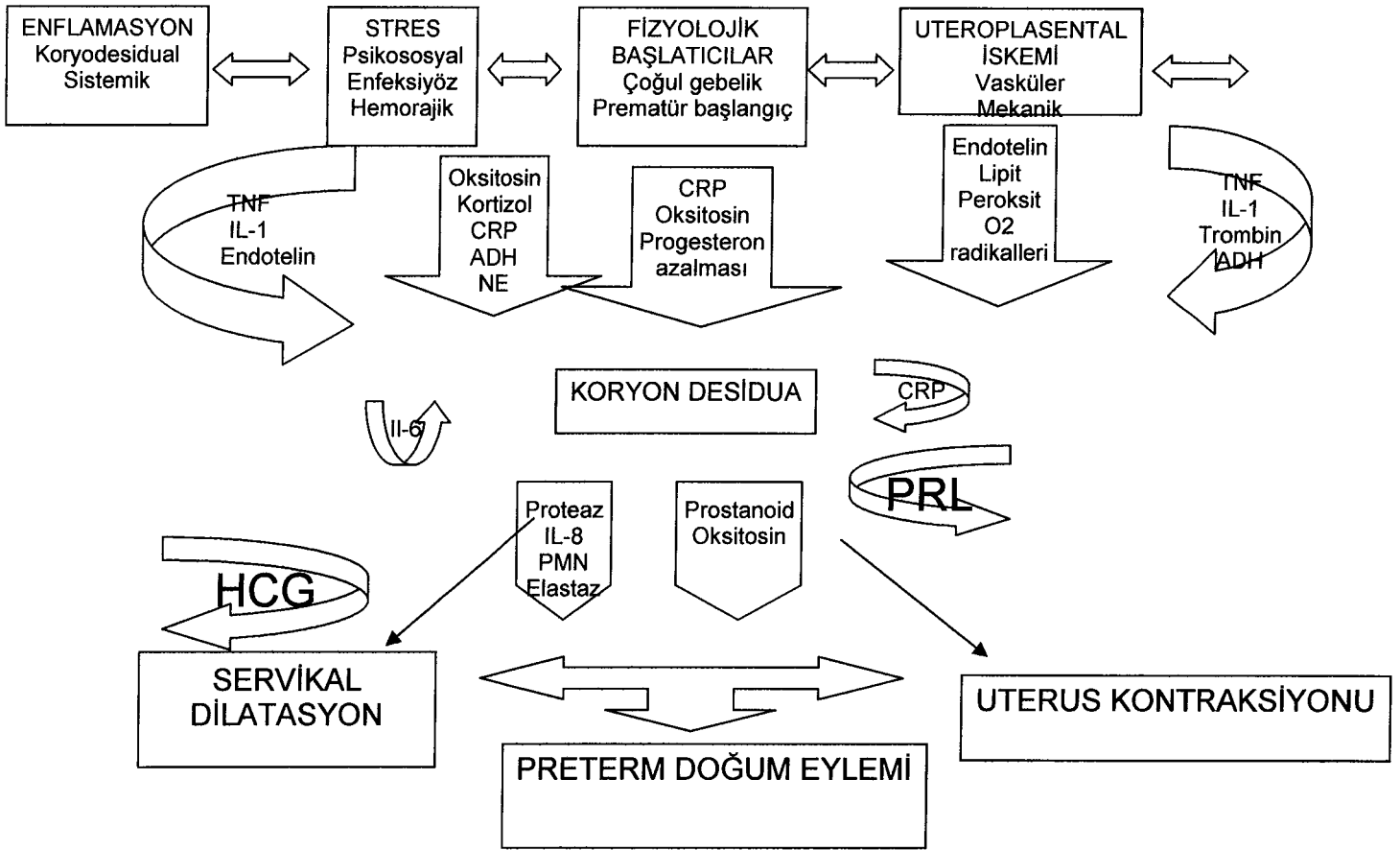
Gebeliğin herhangi bir döneminde, gebe kadınların %20'sinden fazlasında vajinal kültürlerde B grubu streptokoklar izole edilmiştir. Bu streptokokların fetal zarların erken yırtılmasından sorumlu olduğuna ve preterm eyleme yol açtığına dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada B grubu streptokokların vajende kolonileşmesiyle preterm doğum arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu kolonilerin olduğu gebelerde preterm eylemin %18.5 oranında olduğu görülürken, kolonilerin olmadığı gebelerde de preterm eylemin %5.5 oranında olduğu belirlenmiştir (7).

Mikroorganizmaların neden olduğu amniokoryonik desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyon endotoksin ve inflamatuvar sitokin (IL-1, TNF) üretiminde artışa neden olur. IL-1 β , monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir (Kollajenaz ve elastazi stimüle eder). Bu olay amniokoryonik zar ve desiduada prostoglandin birikimine neden olur. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de artırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar.

Prostaglandin ve sitokinlerin etkisiyle amniokoryonik zar ve ekstrasellüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstrasellüler matriks yıkımında etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak amniokoryonik, desidual ve servikal IL-8 (8 kd ağırlığında molekül olup polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur) üretimi artar ve polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda, servikal değişiklikler oluşur. Böylece koryonun desiduadan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlarlar. Preterm eylem de amnion sıvısında ve SV-S'da IL-1 ve IL-8 miktarının arttığı görülmüştür (35).

Bu inflamatuvar süreç sırasında oluşan desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplazental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipit peroksidazlar ve serbest radikallerin etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım kanamayla birlikte ya da uteroplazental vasküler yetersizlik sonucunda oluşur. Bu olay fetal hipoksemiye neden olabilecek kadar şiddetli olabilir.

Preterm doğum eyleminde izlenen fizyopatolojik mekanizmaların şematik anlatımı Şekil 1'de gösterilmiştir (24).



Şekil 1: Preterm doğum eyleminin fizyopatolojik şeması

Buraya kadar olan tartışmalar vaginal, servikal, sistemik enfeksiyonla ilgilidir. Amnios sıvısı normalde sterildir. Preterm eylemi olan hastaların amnion sıvısında yapılan kültürde %30 kültür pozitif çıkmıştır. Kültürde üreyen mikroorganizmalar ise *U. urolyticum*, *Fusobacterium sp*, *M. hominis*'dir. Yapılan bir çalışmada 773 preterm doğum vakasından %9.9'unda pozitif amnion kültürü ve 5 kadında da candida için pozitif kültür bulunmuştur. Hatta bir araştırmada, spontan preterm doğumlarda koryoamniyon sıvısında bakteri kolonizasyonu ile doğum haftası arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık maternal komplikasyonlar (eklemsi, uterusu myom, servikal gebelik vb.) veya fetal komplikasyonlara (polihidramnios, fetal anomaliler vb.) bağlı olan preterm doğumlarda ise bu ters ilişkinin olmadığı, anlamsız bir ilişkinin olduğu görülmüştür (14). Aynı araştırmada spontan preterm doğumlarda koryoamniyon sıvısındaki bakteri kolonizasyonu ile bebek doğum ağırlığı arasında ters ilişki olduğu

görülmüştür. Yine aynı Şekilde maternal veya fetal komplikasyonlara bağlı preterm doğumlarda bu ilişki gözlenememiştir (14).

1.Risk faktörlerinin skorlanması:

Preterm doğum açısından herhangi bir risk faktörü yoksa preterm doğumla birlikte olan epidemiyolojik faktörlere ve özgeçmişteki faktörlere dikkat edilmelidir. Bu faktörlerin bazıları Creasy ve arkadaşları tarafından hazırlanan risk faktörleri şemasında gösterilmektedir. Bu risk faktörlerine puan verilip toplamı değerlendirilmektedir. Toplam 10 veya fazla puan alan hasta preterm eylem için yüksek risk grubuna girmektedir. Skorlama için en yaygın kullanılan skarlama sistemi Creasy skarlama sistemidir. Yaş, ırk, sosyoekonomik durum gibi bir çok faktör preterm eyleme direkt olarak sebep olmamaktadır. Bunun yanında preterm eyleme neden olan faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır. Skarlama sisteminde prediktif değeri yüksek olan uterin anomali, DES'e maruz kalma gibi çok nadir görülen faktörler bulunmaktadır. Preterm doğum için risk faktörlerinin skorlanması iyi bir skarlama sistemi değildir. Risk skarlamasında yapılan prospektif çalışmalarla bu yöntemlerin duyarlılığının %40-60 ve pozitif belirleyiciliğinin ise %15-30 olarak bildirilmiştir. Preterm eylem için en önemli risk faktörlerinden birisi olan önceki preterm doğum hikayesi diğer risk faktörleri olmaksızın gebeyi yüksek risk grubuna sokmaktadır. Gerçektende Tablo 1'de görüldüğü gibi Creasy sisteminde bu tek faktöre 10 puan verilmektedir (1). Günümüzde ancak yüksek riskli hastaları tanımlamak için bu skor uygulanır. Bu yüzden preterm doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için klinik ve biyokimyasal ölçütlerden yararlanılması gereklidir (27).

Tablo 1: Creasy risk faktörleri şeması (27).

Puan	Sosyoekonomik Faktörler	Önceki medikal öykü	Günlük alışkanlık	Gebeliğin durumu
1	Evde iki çocuk Düşük sosyoekonomik statü	Abortus x 1	Ev dışında çalışma	Yorgunluk
2	Anne yaşı <20 veya > 40	Abortus x 2	Sigara > 10/ gün	Kilo alımı 32. Haftada 5kg
3	Çok düşük sosyoekonomik durum Boy < 150 cm Ağırlık < 45 kg	Abortus x 3	Ağır stresli çalışma	- Makat gelişi> 32. Hafta - Kilo kaybı> 2 kg - 32. Haftada baş angajmanı - Ateşli hastalıklar
4	Anne yaşı < 18	Pyelonefrit		- 12. Haftadan sonra uterin kanama,silinme,açılma - Uterin instabilite
5		- Uterin anomali -2.trimester abortusu - DES'e maruz kalma -Konizasyon		- Plasenta previa - Hidramnios
10		- Daha önce preterm doğum - Tekrarlayan 2. Trimester abortusları		- Çoğul gebelik - Abdominal cerrahi prosedür

2- KLİNİK ÖLÇÜTLER

a-Serviksin Elle Muayenesi:

Serviks boyunun kısa olmasının preterm doğum için bir risk faktörü olacağı belirtilmiştir (24). Yapılan bir araştırmada servikal değişikliğin belirlenmesinin 34. gebelik haftası öncesi ancak %0-50 sensitif olabileceği fakat %78-91 oranında spesifitesinin olduğu bildirilmiştir (24). Bir diğer çalışmada ise aynı sonuçlar vurgulanmıştır. İki cm'nin altında servikal dilatasyonun preterm doğum için %57 sensitif, %94 spesifik, %27 pozitif belirleyici, %94 negatif belirleyici olacağı saptanmıştır(24). Ancak Buekesn ve arkadaşları düzenli servikal muayenesi yapılan hastalar ile hiç muayenesi yapılmayan hastaların preterm doğum oranlarını %6.6 ve %7.7 olarak belirlemişlerdir. Düzenli servikal muayenenin preterm doğum oranlarını değiştirmedini vurgulamışlardır (16). Tablo 2'de görüldüğü gibi, Papiernik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla servikal dilatasyon ile preterm eylem arasındaki ilişki gösterilmiştir. Papiernik'e göre ikinci trimesterde 1 cm'den fazla dilate olmuş bir internal os, % 20-25 preterm eylem riski taşımaktadır (17).

Tablo 2: Servikal dilatasyon ve doğum yüzdesi

Gebelik Haftası	Servikal dilatasyon >1cm(%)	Servikal diatasyon <1cm(%)	Relatif risk
<18	22	6	3.8
19-24	17	6	2.9
25-28	23	6	4.2
29-31	22	6	3.7
32-34	17	4	4.3
35-36	11	2	4.6

Serviksin Ultrasonografik Değerlendirilmesi:

Transabdominal Ultrasonografi: Mesane orta derecede dolu olmalıdır. Aşırı dolu olursa serviks üzerinde bası yaratarak olduğundan daha uzun ölçülmesine yol açar, aşırı boş mesane ile ancak olguların yarısında serviks görüntülenebilir görüntülense dahi normalden daha kısa olarak ölçülür.

Transvajinal Ultrasonografi: Görme alanını bozabilmesi ve yanlış ölçümlere neden olabilmesi nedeniyle hastanın mesanesinin boş olması gerekir. Prob servikse değene kadar vajende ilerletilir.

Translabial Ultrasonografi: Transvajinal tekniğe nazaran noninvaziv olması nedeniyle erken membran rüptürü olanlarda veya nedeni bilinmeyen vajinal kanamalı olanlarda bu teknik kullanılabilir.

Hunileşme Bulgusu (Funneling): Sonografik değerlendirme sırasında hunileşme bulgusu, gelişim sürecinde olan bir silinme (efasman) eylemi olarak düşünülebilir.

Normal Servikal Uzunluk Değerleri: Preterm doğum riski taşıyan olguların transvajinal ultrasonla taranmasının genel kabul görmeye başlamasıyla birlikte, gebelik süresince normal servikal ölçüleri ortaya koyan standartların belirlenmesi için çalışmalar yoğunlaşmıştır. 26-31 haftalarda ortalama uzunluk 3.2 cm olarak ölçülmüştür. 32-37 haftalar arasında ise ortalama 2.8 cm 'dir.

Servikal Kısalığın Klinik Değeri: Anderson ve arkadaşları preterm doğum için etkin belirteç olarak, 30. gebelik haftasında transvajinal ultrasonografide serviks boyunun 39 mm altında ölçülmesi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada serviks boyu ölçümünün duyarlılık %76, özgüllük %59, pozitif belirleyici %75, negatif belirleyicilik ise %93.3 olarak hesaplamışlardır (24). Iams ve arkadaşlarının çalışmalarında ise cutt-of değer olarak servikal uzunluğu 30 mm almışlar, preterm doğumu ayırtedebilme duyarlılığı %100, özgüllüğü %55, pozitif belirleyicilik %55

ve negatif belirleyicilik ise %100 olduğunu belirtmişlerdir (24). Gomez ve arkadaşları yeni ölçütler (Servikal indeks =kamalaşma uzunluk+1/endoservikal uzunluk) kullanarak serviksin transvajinal ultrasonla değerlendirilmesinde yeni sistem geliştirmişlerdir. Sonografik değerlendirme sırasında saptanan kamalaşma, gelişme sürecinde olan bir silinme eylemi olarak düşünülebilir. Yani normal servikal kanal alt uterin segmentin transvajinal sonografi ile saptanan görüntüsü başlangıçta T harfi ile, daha ileri silinme Y harfi daha da ilerisi V ve U harfi şeklinde görülür. Kamalaşma derinliği ise bu harflerdeki ayrı iki kolun başladığı noktaya kolların birleştiği nokta arasındaki uzunluğu belirtir. Çalışmalarında erken doğum eylemiyle ultrasonografide elde edilen verilerin ilişkili olduğunu saptamışlardır. Servikal indeksin 0,52 den büyük olmasıyla erken doğum eyleminin saptanmasında sensitivitenin %76, spesifitesinin %94, pozitif belirleyici değerin %89, negatif belirleyici değerin ise %86 olduğunu belirtmişlerdir (25).

b-Uterus Kontraksiyonlarının Değerlendirilmesi: Gebelerin %26'sının 37. gebelik haftası öncesinde kontraksiyon tanımladıkları bildirilmiştir. Kontraksiyon varlığının preterm eylemi için oluşturduğu göreceli risk %1.2-%2.9 arasında değişmektedir. Başka bir çalışmada da kontraksiyonu hissedenlerle hissetmeyenler arasında preterm doğum açısından bir fark ortaya çıkmamıştır. Yani kontraksiyon algılaması preterm eylem için bir ölçüt değildir.

i.Tokodinamometri: Tokodinamometride saptanabilen kontraksiyonların ancak %15 kadarı hasta tarafından algılanabilmektedir. Tokodinamometriden faydalanılarak preterm eylemin erken tanısı olası görünmektedir. Taşınabilir hastane dışı tokodinamometrinin (Home uterine activity monitoring-HUAM) tüm gebelere yapılması ekonomik açıdan oldukça yük getirmektedir. Konuya yönelik çalışmada hastaneye yatmayı gerektirecek uterus kontraksiyonlarının belirlenebilmesinde yönetim duyarlılığı %57-86 arasında bildirilmektedir. Kainz ve arkadaşları uterus aktivitesindeki artışın bu yöntemle saptanabileceğini öne sürmüştür. Preterm eylem saptanmadan 24 saat öncesinde uterus aktivitesinde ani bir artış olduğunu saptamışlardır. İlk bildirilen sonuçlara göre taşınabilir tokodinamometri ile izlenen grupta preterm doğum oranı %12, izlenmeyen grupta ise %41 olarak saptanmıştır. Yani evde taşınabilir aygıtlarla

uterus aktivitesinin kaydedilmesinin preterm doğum oranlarını düşürdüğü bildirilmektedir (26,27).

c-Vajinal Kanama Varlığı: Vajinal kanama preterm doğum eyleminin oldukça sık rastlanan belirtisidir. İlk trimesterde olan kanama preterm doğum riskini 2 kat ikinci trimesterde olan kanama ise bu riski 3 kat artırmaktadır.

d-Fetusta davranışsal değişikliklerin saptanması: Preterm eylem faaliyetine giren hastalara yapılan rutin ultrasonografide fetusun solunum hareketinin kaybolduğu görülmüş ve fetal solunum hareketinin kaybolmasını izleyerek doğumun ilk 48 saat içerisinde gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Yöntemin duyarlılığı %96.7 ve özgüllüğü %80 olarak bildirilmiştir (24). Fetusun solunum hareketinin kaybolmasıyla doğum arasındaki sürenin kısa olması, bu bulgunun erken tanıdan daha çok tanıyı kesinleştirmede önem kazanmasına neden olmaktadır.

3-BİYOKİMYASAL ÖLÇÜTLER

a-Anne ve Fetusun Stres Belirleyicileri: Anne ve fetusun streste olmasının erken doğum eylemiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Fetustaki stresin preterm eyleme neden olması düşüncesi, preterm doğan fetuslarda intrauterin gelişme geriliği ve plasental vasküler lezyonların daha sık izlenmesi bulgusuna dayanır. Stresin, stres mediatörleri üzerinden plasental ve fetal membranlarda prostaglandin salınımına neden olarak preterm eylemi başlattığı düşünülmektedir.

i.Kortikotropin Salıverici hormon (CRH): CRH hipotalamus, trofoblast, amnion ve desiduada sentez edildiği saptanmıştır. Gebeliğin 2. yarısında CRH düzeyleri giderek artar ve doğum anında tepe noktasına ulaşır. Glukokortikoidler hipotalamustan CRH aktivitesini baskımlarken amnion, desidua ve plasentadaki CRH'yı artırır. Buna bağlı adrenalenden glukokortikoid salınımı artar. Ek olarak CRH, amnion koryon ve desidudadan prostaglandin sentezinide artırır. Bu da doğum eyleminin ilerlemesinde rol alan önemli parakrim pozitif feedback mekanizmadır. Glukokortikoidlere ek olarak norepinefrin, anjiotensin II ve vazopressin de CRH'nın plasental yaktan salgılanmasını sağlar. Preterm eylem sırasında anne serumlarında CRH düzeyleri yüksek bulunmuştur (29). Preterm doğum ve çeşitli

doğum komplikasyonlarının araştırılmasında CRH'nın prediktif değeri incelenmiş, 24. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar 2-4 haftalık aralıklarla bakılan CRH düzeylerinde bir artış olduğu gösterilmiş ve bu artışın eğrisi her hasta için çıkarılmıştır. Otuzyedinci gebelik haftasından önce doğum yapanlarda bu artış 37. gebelik haftasından sonra doğum yapanlara göre daha keskin bulunmuştur.

ii. Tükürük, Plazma ve İdrarda Östrojenler: Preterm doğum eylemine giren hastalarda uteroplasental vasküler anomaliler daha sık gözlenmektedir. İntra uterin gelişme geriliği prevalansı erken doğumlarda 2-3 kat daha fazladır. Fetal hipoksemi ve strese bağlı olarak hipofizden ACTH salınımı buna bağlı olarak surrenallerden kortizol salınımı artar. Ayrıca yan ürün olarak dehidroepiandrosteron (DHEA) sentezi artar. Bu molekül fetal karaciğerde 16α OH-DHEA'a çevrilir. DHEA plasentada östradiol ve estrion'a çevrilir. 16α OH-DHEA ise yine plasentada estriole çevrilir. Fetal strese bağlı preterm doğum eyleminde anne serumunda estron ve estriol düzeylerinin artması beklenir. Jakson ve arkadaşları tükürükte estriol düzeylerini 26 gebelik haftasından başlayarak ELİSA ile ölçmüşler ve 22 ng/ml üzerindeki değerlerin %71 duyarlılık ve %77 özgüllükle preterm doğum eylemini önceden belirleyebileceğini göstermişlerdir. Mazor ve arkadaşları erken doğum eylemindeki hastalarda amnios sıvısı ve serumda estradiol seviyesini normal gebelere oranla daha yüksek bulmuşlardır (30,31).

b-Enfeksiyon Belirleyicileri: Bazı enfeksiyon belirteçlerinin sistemik ya da koryoamnionik enfeksiyon varlığında yükselebileceği ve preterm eylem için belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Bunlar CRP, Alkalen fosfataz, serum lökosit sayımı ve formülde sola kayma gibi değerlerdir.

i. CRP (C-Reaktif Protein): Enfeksiyonlarda CRP düzeyinin arttığı bilinmektedir. Serumda CRP düzeyinin 1.5mg/dl'nin üzerinde olması halinde doğumun 7 gün içinde gerçekleşmesi riskinde artış olmaktadır. Membranların intakt olup olmaması sonucu değiştirmemektedir.

ii.Alkale Fosfataz: Yirmi dördüncü gebelik haftasında yüksek ya da yükselmekte olan Alkale fosfataz değerinin, preterm eylemle bağlantılı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcut olup, Mayer ve arkadaşları da 2. trimesterde plasental alkale fosfataz düzeyinin artmasının erken doğum için bir risk olduğunu bildirmişlerdir (32).

iii.Lökosit Sayısı:Amniotik sıvıda lökosit sayısının 50 hücre/ml üstünde olduğu ancak üremenin olmadığı hastaların hepsinde preterm eylem görüldüğü bildirilmiştir (1).

iv.Amniotik sıvı glukoz düzeyi: Amniotik sıvı glukoz konsantrasyonu pozitif amniotik sıvı kültürü olanlarda negatif olanlara göre daha düşük bulunmuştur.

c-Servikovajinal Sıvıda Ölçülebilen Belirteçler:

1c. IL1, IL6, TNF: Erken doğum eyleminin patofizyolojisinde klinik ve laboratuvar veriler amniokoryonik ve desidual enfeksiyonların preterm eylem ve preterm membran rüptürüyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Enfeksiyona bağlı etkiler inflamatuvar sitokinler tarafından interlökin 1 (İL-1), Tümör nekroz faktör (TNF) etkisiyle fetal membranlarda ve desiduada prostoglandinlerin birikimine neden olmaktadır. Bu etkiler IL-1 ve TNF etkisiyle, İL-6 üretimindeki artışla daha da kuvvetlenir. İL-6 desiduada ve amniyonda prostaglandin üretimini daha da artırır, eş zamanlı olarak amniyondan endotelin üretimine ve salınımına neden olur.

Lokwood ve arkadaşları servikovajinal sıvıda İL-6 varlığının preterm eylemle olan bağlantısını araştırmışlardır. 24-36. gebelik haftaları arasında başlangıçta belirti vermeyen hastalarda 3-4 hafta arayla servikovajinal sıvıda İL-6 taramaları uygulamışlar. Preterm eylem ilerleyen hastalarda İL-6 konsantrasyonlarında 3.4-4.2 kat artış olduğunu saptamışlardır. Sınır 250 pg /ml alındığında SV-S da İL-6 değerlerinin preterm eyleminin ortaya çıkışını %50 sensitivite ve %85 spesifite gösterdiğini belirtmişlerdir (33). Lange ve arkadaşlarının 31 hasta üzerinde yaptığı çalışmada SV-S İL-6 konsantrasyonunun cut-off değeri 20 pg/ml alındığında preterm doğum için pozitif prediktif değerin %47, negatif prediktif değerin %67, spesifitenin ise %100 olduğunu vurgulamışlar. Ayrıca 2 gün içinde doğum

yapmanın sensitivitesinin %100, spesifitesinin ise %57, 7 gün içinde doğum yapmanın sensitivitesinin %100, spesifitesinin %64 olduğunu belirtmişlerdir (34).

2c. Serum ve CV-S da Proteazlar: İL-1 17 Kd ağırlığında proteindir. Monosit ve makrofajlardan sentezlenir, servikal olgunlaşmada görev alan kollajenaz ve elastazları stimüle eder. İL-8 8 kd ağırlığında olup nötrofillerin kemotaksisinde rol alır. İL-8 servikte üretilir. İL-8 in üretilmesi İL-1 tarafından stimüle edilir. Yani İL-1 ve İL-8 serviksin olgunlaşmasında görev alan fizyolojik inflamatuvar bir hadisedir. Romero ve arkadaşları spontan doğumla amniotik sıvıda bu sitokinlerin arttığını göstermiştir. Tanaka ve arkadaşları da servikal açılmayla SV-S'da İL-1 ve İL-8 miktarının korele olarak arttığını ayrıca preterm doğum eylemine girenlerde bu konsantrasyonun daha da arttığını ortaya koymuşlardır (35).

3c. Nitrik oksit (NO): Bakteriyel lipopolisakkarit ve inflamatuvar sitokinlerce stimüle olmaktadır. NO matriks proteinazlarca aktive olup çeşitli hücrelerde apoptotik hücre ölümünü indüklemektedir. NO'in ürünü olan nitratın da preterm eylemde olan hastaların SV-S da ve kanda normal gebelere göre daha yüksek çıktığı görülmüştür (36).

4c. Fetal fibronektin (fFN): Epitel deri, endotel gibi örtücü dokularda kollagen ve kendisi gibi kollagen olmayan laminin, elastin gibi yapıtaşlarıyla birlikte, hücreler arası ve hücrelerle bazal membran arası bağlantının sağlanması gibi işlevler üstlenmiştir. Fibronektin hücre göçü ve farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik bazı olaylarda da rol alır. Koryonik dokular tarafından üretilir. Fetal membranlar, desidua, amnios sıvısında yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalar fFN'nin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde yer aldığını göstermektedir. Gebelik ürünleriyle uterusun iç yüzeyi arasında bağlayıcı molekül olarak iş görür. İmplantasyonla ilişkili olarak, hücreler arası bağlantıların oluşturulmasında ve plasentanın desiduaya bağlantısının sürdürülmesinde rol alır. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken, SV-S'da normal olarak bulunur. Yirminci gebelik haftasından sonra fFN'nin saptanması sık değildir. 24. haftadan sonra saptanması ise fetal membranların desiduadan ayrıldığını

gösterir. Preterm eylem öncesinde, membranlar ve plasentada oluşan mekanik ya da enflamatuar yıkım nedeniyle bu glikoprotein SV-S'ya akmaya başlar. Yani SV-S da fFN'nin varlığı anne ve fetus dokularının birleştiği yüzeydeki patolojik değişikliklerin doğrudan bir kanıtı olduğunu ortaya koymaktadır. Pozitif fFN'nin (50 ng/ml) preterm eylem için relatif riski 7.6 bulunmuştur.

5c. β Human koryonik gonadotropin (β HCG): Glikoprotein, karbonhidrat bir yan zincirleri olan bir peptid ana yapısından oluşur. Karbonhidrat bileşenindeki değişiklikler biyolojik özellikleri değiştirir. α ve β subunitlerinden oluşan ortalama yarı ömrü 24 saat olan bir glikoproteindir. Maternal kanda HCG ilk defa 8 hücreli embriyogenez döneminde tespit edilir. Gebelikte korpus luteum devamlılığı HCG ye bağlıdır. Gebelikte beklenen adet gecikmesi döneminde 100 mIU/ml olan kan seviyesi 8-10 haftalarda maksimum seviyeye ulaşır. Bu değer 80.000-100.000 mIU/ml civarındadır. Gebeliğin 18-20. haftalarında 10.000-20.000 mIU/ml seviyelerine düşer ve gebeliğin sonuna kadar bu seviyede devam eder. Gebelik dışında normal erkek ve bayanlarda hipofiz kaynaklı HCG tespit edilir. Bu HCG'nin yarı ömrü sialik asit içeriğine bağlı olarak çok düşüktür (38). HCG maternal kanda olduğu gibi amniotik sıvı ve maternal idrarda da mevcuttur. Amniotik sıvı ve maternal idrarda konsantrasyonu 2.000-7.000 mIU/ml olarak değişir. Vajinal sıvıdaki HCG'nin miktarı hakkında kesin bilgi yoktur. Ancak kaynağı amnion sıvısı ve maternal kandan sızma olarak açıklanabilen bir miktar HCG varlığı saptanmıştır (39,40).

Takanabu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal gebelerde vaginal sıvıda I,II,III. Trimesterlerde, sırasıyla 37.9 mIU/ml, 9.5 mIU/ml, 6.3 mIU/ml β HCG seviyesi elde etmişlerdir. Ayrıca bir çalışmada ise β HCG'nin 2-3. trimesterde erken membran rüptürü vakalarında güvenilir bir test olduğu da bildirilmiştir (39).

6c. PROLAKTİN: Memeli türlerinin çoğunda prolaktin yapısal olarak büyüme hormonu ve plasental laktojenine benzer şekilde 197-199 amino asitten oluşur. Yarılanma ömrü ortalama 20 dakikadır. Küçük prolaktin, büyük prolaktin, glikozillenmiş prolaktin ve büyük büyük prolaktin olmak üzere 4 tür prolaktin tanımlanmıştır. Prolaktin maternal serumda 8. haftadan itibaren artış gösterir ve

30. haftada pik yapar (41). Amniotik sıvıdaki prolaktinin desiduadan salındığını gösteren sağlam kanıtlar vardır. İnvitro olarak yapılan deneylerde prolaktinin fetal membranlar arasındaki geçişinin amniotik sıvıya doğru olduğunu göstermiştir. Amniotik sıvıdaki prolaktin miktarı, maternal dolaşımdaki konsantrasyonla değil, desidual içerikle benzerlik gösterir. Amniotik sıvı prolaktin düzeyi gebeliğin ilk yarısında en yüksek seviyeye ulaşırken (4000 ng/ml, 180 Osmol/L civarında) bu dönemde maternal serum prolaktin düzeyi 50 ng/ml (2220 pikomol/L) ve fetus seviyesi 10 ng/ml (440 pmol/L) düzeyindedir. Bir hipoteze göre amniotik sıvı PRL konsantrasyonu 2. trimesterde artarak 17-24. gebelik haftasında pik değerine ulaşır Daha sonra azalmaya başlayarak 30-32. haftalarda en az düzeye ulaşır. Bu azalan PRL'in fetal renal maturasyon derecesini yansıttığı düşünülmektedir (37,43). Maternal dolaşımdaki prolaktin düzeyi doğuma yakın en yüksek düzeyine ulaşır. Amniotik prolaktin düzeyi bromokriptin tedavisinden etkilenmez. Desidual prolaktinin amniotik sıvı hacmi ve elektrolit konsantrasyonlarını düzenlediğine inanılmaktadır. Prolaktinin su ve iyon transportunu düzenlediği ve fetal amniyotik membrana bağlandığı ilkel hayvanlarda gösterilebilir. İnsanlarda gebelik sırasında anormal amniotik sıvı volümü ile birlikte gelen hastalıklar da bu mekanizma ile açıklanabilir. Özellikle idiopatik polihidramniosta bu mekanizma çok daha geçerlidir. İdiopatik polihidramniosta membranlardaki prolaktin reseptörlerinin sayısında azalma vardır. Prolaktin fetusta sürfaktan sentezinin düzenlenmesine de katkıda bulunur (42). Ayrıca uterus kasının kasılmasını inhibe eder. Prolaktin ayrıca immün sistemi baskılar ve konseptusun immünolojik rejeksiyona uğramasının engellenmesine yardımcı olur. Gebelik sırasında prolaktin fetal hipofiz, maternal hipofiz ve uterustan salınır. Ayrıca amniotik kaviteye aktif transportla geçer. Fetal dolaşımdaki prolaktin ise fetal hipofizden kaynaklanır. Preterm ve term eylemde prostaglandinler anahtar rol oynadıklarına dair gittikçe artan görüş vardır ayrıca insan desiduasından salgılanan prolaktin gebelik esnasında prostaglandin sentezi için inhibitör rolü oynar (37,43). Preterm eylemde SV-S'da prolaktin değerleri artışıyla latent dönem denilen doğuma kadar geçen süre arasında ters orantı olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır.

PRETERM EYLEMDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1.Yatak istirahati, sedasyon: Bir çok obstetrik problem yatak istirahati ile tedavi edilebilir. Teorik olarak yatak istirahati, uterus kan akımının artması ve serviks üzerindeki basıncın azalmasını sağlar. Bu nedenle hasta sol yanına yatırılarak 30-60 dakikada 500-1000 ml ringer laktat veya %5 dekstroz verilir. Sedasyon amaçlı ise 100 mg fenobarbital verilir. Buna rağmen 1 saate kadar kontraksiyonlar durmazsa tokolize geçilir.

2.Tokoliz: Gestasyonel yaş 26-37 haftalar arası, servikal dilatasyon <4 cm, efasman <%80, fetus sağlıklı olmalıdır. Tokolizin kotrendike olduğu durumlar vardır. Maternal nedenler, şiddetli hipertansif hastalık, pulmener veya kardiyak hastalık ve maternal hemorajidir. Fetal nedenler ise ölü fetus, fetal disstres, intrauterin enfeksiyonlar, polihidramnios, koryoamnionit, oligohidramnios, eritroblastosis fetalis ve şiddetli intra uterin gelişme geriliğidir.

2a. β Mimetikler: β_2 reseptör aracılığıyla sAMP aktive ederek etkinliğini gösterir. Kardiyovasküler sisteme etkilidir özellikle de maternal taşikardi yapar. Nabız 120/dk ve üzerine çıkarsa infüzyon hızı yavaşlatılmalıdır. Bu ilaçların kullanımında önemli bir risk akciğer ödemidir. Belirgin kalp akciğer hastalığı, bu ilaçların kullanımına kontrendikasyon oluşturabilir. Akciğer ödemi için geçerli diğer üç risk faktörü maternal enfeksiyon, çoğul gebelik ve infüzyonun 24 saatten uzun sürmesidir. Başka yan etkileri, akut respiratuar distres, sistolik kan basıncı artışı, diastolik basınçta ani düşme, fetal taşikardidir.Bu ilaçların kullanımıyla fetusta intraventriküler kanama riski artmıştır. Ayrıca neonatal ileus, hiperglisemi ve hipokalemi de rapor edilmiştir. Uygulamada, bu ilaçlar intravenöz olarak, uterus kasılmasını durduran seviyede tutulur ve bu dozun etkisi, 6-12 saat sürer. Bu noktada infüzyon kesilir, fakat ilacın kan düzeyi saatlerce devam eder. En çok kullanılanları ritodrin (5,7).

2a1. Ritodrin: Yarılanma ömrü 2 saat olup 500 ml %5 dekstroz içine 150 mg ritodrin katılıp başlangıç dozu 0.05-0.1 mg/dk başlanıp 10-20 dakika arayla 0.05 mg/dk artırılır, maksimum 0.35 mg/dk ya kadar artırılır. Kontraksiyon durana kadar

ve yan etki oluşana kadar ilaca devam edilir. Eylem başarıyla durdurulursa 12 saat devam edilir.

2a2.Terbutalin: Bolus tarzında 250 µg verilerek eylem durana kadar 10-80 µg/dk infüzyonla devam edilir.

2b.Magnezyum sülfat: Betamimetiklerin kontrendike olduğu durumlarda (Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, maternal enfeksiyon varlığında) kullanılır. Düz kasta kalsiyum ile kompetatif etki göstererek uterus güç ve frekansını azaltır. Yan etki respiratuar depresyon ve kardiyak arresttir. Veriliş şekli ise önce 6 g 30 dk'da bolus tarzda verilip saatte 1-3 g gidecek şekilde infüzyon şeklinde verilmelidir. Magnezyumun %90'ı böbrekle atılır, preterm eylemdeki kadınlarda normal olarak gebeliğe bağlı renal klirens artmış olduğundan terapötik düzeylere ulaşmak için preeklampitik hastalara verilen dozdan daha fazlasına ihtiyaç vardır.

2c.Kalsiyum antagonistleri: Myometrial hücre membranındaki kalsiyum kanallarındaki kalsiyum akımını inhibe eder. İntrasellüler kalsiyumun azalması myometrial kontraksiyonların blokajına yol açar. Bu grupta en iyi bilinen nifedipindir. Vazodilatasyon yapar ve sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kardiyak iletim sistemi üzerinde etkisi minimaldir. Gebe kadınlarda kardiyak değişikliğe pek neden olmaz. Tüm gastrointestinal kanaldan %90 oranında emilir, dilaltı ise %100 emilir. Oral dozda etki 20 dakikada, dilaltı verildiğinde ise 3-5 dakikada etki başlar. Pik düzeye 1 saatte ulaşır, yarılanma ömrü ise 2-3 saattir. Verilebilecek günlük maksimal doz 180 mg'dır. Magnezyum sülfatla verildiğinde birbirlerinin etkilerini potansiyelize ederler. Ritodrin ve magnezyum sülfatla kıyaslandığında etkinlikleri aynı bulunmuştur.

Yan etkileri: Yüzde kızarma, baş ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, epigastrik yanma, halsizlik hissi, baş dönmesi, sinirlilik, kabızlık, ishal, karaciğer toksisitesi, ve nasal konjesyondur.

2d.Antiprostoglandinler: Bu ilaçlar 34. haftadan sonra verildiğinde duktus arteriosus kapanması, renal klirens azalmasına bağlı oligohidramnios a sebep

olmaktadır. En sık kullanılan ise indometazindir. Araştırmalarda ritodrinle aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Rektal supozituar şeklinde 100 mg'lık dozlarda başlanır. Başlangıç dozu takiben 48 saat, 6 saatte bir 25 mg oral devam edilir. Bu nedenle betamimetiklerin yan etkisinden kaçınılan ve izleme kolaylığı istenen durumlarda kullanılabilir (5).

MATERYAL ve METOD

Nisan 2003-Kasım 2003 arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 27. ile 36. haftalar arasında gebeliği olan 80 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 40 tanesi preterm eylemde olan hastalar ve 40 tanesi ise kontrol grubu hastalardır. Hastalar çalışmaya alınırken izinleri alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- Tekil gebelik olması,
- 2-Gestasyonel yaş 27-36 gestasyonel haftada olması,
- 3-Servikal dilatasyon 3 cm ve altında olması,
- 4-Koryoamniotik membran sağlam olması,
- 5-Başlangıçta ve gebelik boyunca maternal veya fetal komplikasyon olmamasıdır.

Çalışmadan Çıkarma Kriterleri:

- 1-Fetal konjenital anomali olması,
- 2-Plasenta previa mevcutiyeti,
- 3-Vajinal kanama olması,
- 4-Preeklamsi veya hipertansiyonun gebelikte tespit edilmesi,
- 5-Fetal gelişme geriliği olması,
- 6-Fetal distres olması,
- 7-Çoğul gebelik olması,
- 8-Koryoamniotik zarın rüptüre olması,
- 9-Örneğin alındığı dönemde tokolitik tedavi almış olması,
- 10-Öyküsünde uterusu veya servikse ait operasyonun olması,
- 11-Öyküsünde sezeryan ile doğumun olmasıdır.

Preterm Eylem Kriterleri:

- 1-Saatte 8 kontraksiyon olması,
- 2-Kontraksiyonların en az 30 saniye sürmesi,
- 3-Servikal efasmanın %80 ve üzerinde olması,
- 4-Servikal dilatasyonun 2 cm ve üzerinde olması,
- 5-Progresif servikal değişikliğin olmasıdır.

Çalışmaya alınan hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihine göre hesaplanmıştır. Son adet tarihini hatırlayamayan hastalar, biliniyorsa ilk obstetrik ultrasona göre, ilk obstetrik ultrasonu bilinmeyen hastalarda ise başvuru sırasındaki ultrasona göre hesaplanmıştır.

Çalışmaya Alınan Hastalardan:

- 1 - Hastaların geniş anamnezleri alınmıştır.
 - 2 -Tam idrar, tam kan tetkikleri, non stres test ve obstetrik ultrason ile fetal anomali taraması yapılmış, fetal distres olup olmadığı, kontraksiyon sayı ve şiddeti tespit edilmiştir.
 - 3-SV-S örnek alınması için hasta jinekolojik masaya alınmıştır.
 - 4-Dijital muayeneden önce, disposable spekulum hiçbir sıvıya temas edilmeden vajinaya yerleştirilmiştir.
 - 5-Pamuk uçlu 1.5 mm kalınlığındaki çubuk önce 30 saniye servikal os'a , daha sonra 30 saniye posterior servikse sürülüp 1 ml salin solüsyon içeren steril düz tüpe konulup 1 dakika çalkalanmıştır.
 - 6-Tüp 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilip en üst tabakadaki 0.5 ml partikülsüz sıvı enjektörle aspire edildikten sonra -20 °C'de derin dondurucuya konulmuştur.
- SV-S örneğini pamuk uçlu çubukla almanın tercih edilmesinin nedenleri:
- Uygulanmasının kolay olması,
 - Çubukla SV temasın daha iyi olması,
- bunlardan dolayı örnekler, SV yıkamayla değil de çubuk yöntemiyle alınmıştır.

Hastalar daha sonra tedaviye alınmıştır. Önce yatak istirahati ve 30 dakikada 1000 ml ringer laktat hızlı bir şekilde intravenöz verilmiştir. Buna rağmen kontraksiyonu durmayan hastalara diğer tokoliz tedavisi uygulanmıştır.

Tokoliz Başlama Kriterleri:

- 1-Gebelik 20-37 haftalar arasında olması,
- 2-Serviksin en fazla 4 cm açıklıkta olması,
- 3-Servikal silinmenin en fazla %80 olması,
- 4-Amniotik membranların intakt olmasıdır.

Tedavide, 30 hastaya nifedipin (nidilat kapsül, 10 mg, Koçak, İstanbul) 20 dakika arayla 20 mg oral başlanıp 1 saat boyunca devam edilmiştir. Çünkü oral dozda etki 20 dakikada başladığından ve 1 saatte plazma pik seviyesine ulaştığından 20 dakika arayla 1 saat boyunca yükleme dozu uygulanmaktadır. Kontraksiyonların durması üzerine nidilat 4x10 mg oral olarak devam edilmiştir. Hastaların kontraksiyonlarının bir gün boyunca olmaması üzerine 3x10 mg idame tedavisi uygulanmıştır.

On hastaya pre-par 50 mg (ritodrin HCL ampul, Eczacıbaşı, İstanbul) tedavisi uygulanmıştır. Uygulama şekli ise 1000 ml %5 dekstroza içine 1 ampül (50 mg) ritodrin ve taşikardik etkisini antagonize etmek için 3 ampül 15 mg Verapamil (Isoptin 5 mg, Abbott, İstanbul) katılarak dakikada 50 µg (20 damla/dk) ile başlanıp kontraksiyonlar durana kadar 15 dakikada 12 µg (5 damla/dk) artırılarak infüzyonla verilmiştir. Nabız 120/dk ve üzerindeyse infüzyon yavaşlatılmıştır. Maksimum 350 µg/dk ya kadar artırılabilmiştir. Kontraksiyonun durmasından sonra 12 saat daha infüzyona devam edilmiştir. Hastaların kontraksiyonlarının bir gün boyunca olmaması üzerine taburcu edilmiş ve taburcu edilirken, yatak istirahati mümkün olduğu kadar fazla ayakta durmaması, fetus olgunlaşana kadar fazla çalışmaması ve bol su içmesi önerilmiştir.

Derin dondurucudan çıkarılan materyaller oda sıcaklığında eritildikten sonra çalışılmıştır. PRL ve HCG, Elektrokemiluminesans immunessey (ECLIA) yöntemiyle Elecsys 2010 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japonya) hormon otoanalizöründe çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Hastaların gravide, parite, yaş, gestasyonel haftalar, doğum haftaları, SV-S'da PRL ve β HCG seviyeleri, son olarakta latent dönemleri (Örnek alınmasıyla doğuma kadar geçen süre) karşılaştırıldı. Verilerin kaydı ve istatistiksel analizleri; Microsoft Excel, SPSS ve MedCalc istatistik programları ile yapılmıştır. Çalışmamızda iki grup (kontrol ve çalışma grubu) alınmıştır. Ölçülecek değerlerin nicel değerler olması, birbirinden bağımsız olması, vaka sayısının 30 ve üzerinde olmasından dolayı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, "bağımsız T testi" uygulanmıştır. Preterm doğum (37. gestasyonel haftadan önce doğum yapan) yapan hastaların PRL ve β HCG leri bağımsız t testiyle karşılaştırılmıştır. Preterm eylem grubundaki hastalarla preterm eylem grubundaki hastaların HCG ile PRL değerleri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir. Aynı korelasyon analizi kontrol grubuyla da yapılmıştır. Yine korelasyon yaptığımız bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri, lineer regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya, preterm eylem grubundan 40 hasta, kontrol grubundan (asemptomatik) 40 olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Yaş, parite, gravida, gebelik haftaları, doğum haftaları ve latent periodların ortalama değerleri, standart sapmaları belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3:Gruplar arası yaş, parite,gravida, gebelik haftası ve doğum haftası verileri

Gruplar	Preterm eylem	Kontrol	P
Yaş	24.57±4.64	25.42±5.02	0.369
Parite	1.42±1.0	1.22±1.04	0.934
Gravida	2.82±1.21	2.57±1.29	0.538
Gebelik haftası	31.4±2.07	30.3±1.19	0.522
Doğum haftası	35.92±3.10	38.82±1.9	0.001
Latent period (gün)	30.75±22.33	59.77±16.18	0.027

p<0.05 ise anlamlı (A), p>0.05 ise anlamlı değil (AD)

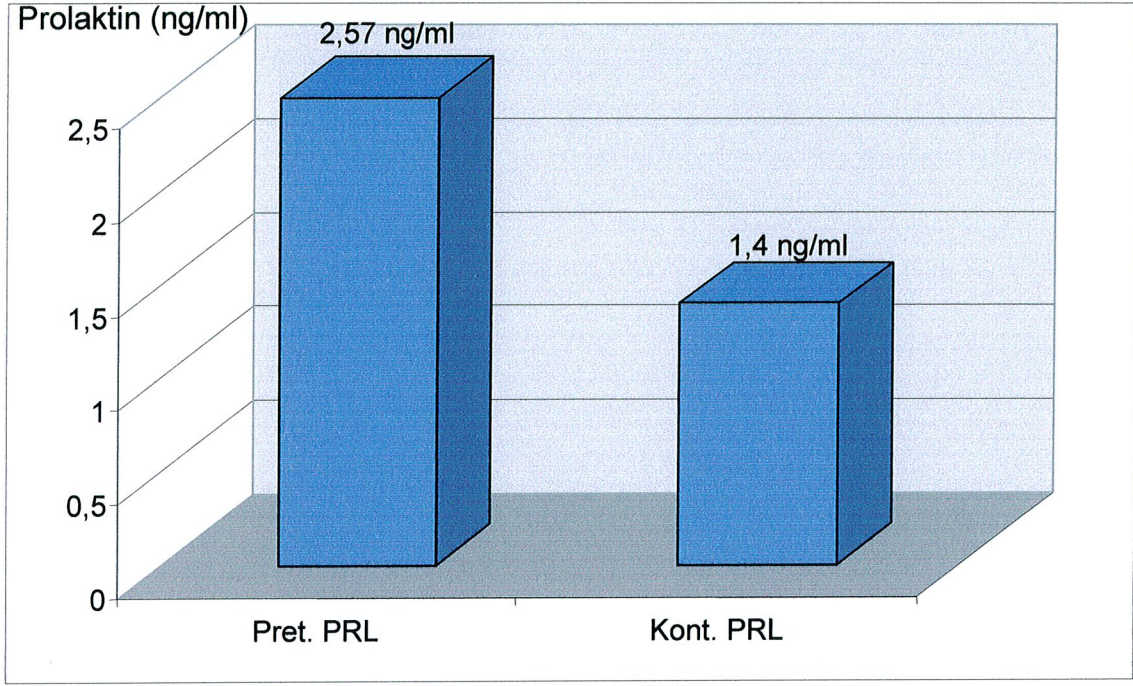
Grupların yaş ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4'de görüldüğü gibi preterm eylem grubunda 24.57±4.64 yıl, kontrol grubunda ise 25.42±5.02 yıl olarak

belirlendi ($0.05 < p$). Preterm eylemdeki hastalardaki parite ve gravida ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla 1.42 ± 1.0 , 2.82 ± 1.21 'di. Kontrol grubundaki parite, gravida ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla 1.22 ± 1.04 , 2.57 ± 1.29 olarak belirlendi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Gebelik haftası ve doğum haftalarını karşılaştırdığımızda preterm eylem grubundaki hastalarda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla 31.4 ± 2.07 , 35.92 ± 3.10 , kontrol grubunda ise 30.3 ± 1.19 , 38.82 ± 1.9 olarak belirlendi. Latent periodları ise preterm eylem grubunda 35.75 ± 22.33 , kontrol grubunda da 59.77 ± 16.18 olarak belirlendi. Gebelik haftaları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$), ancak doğum haftaları ve latent periodları yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

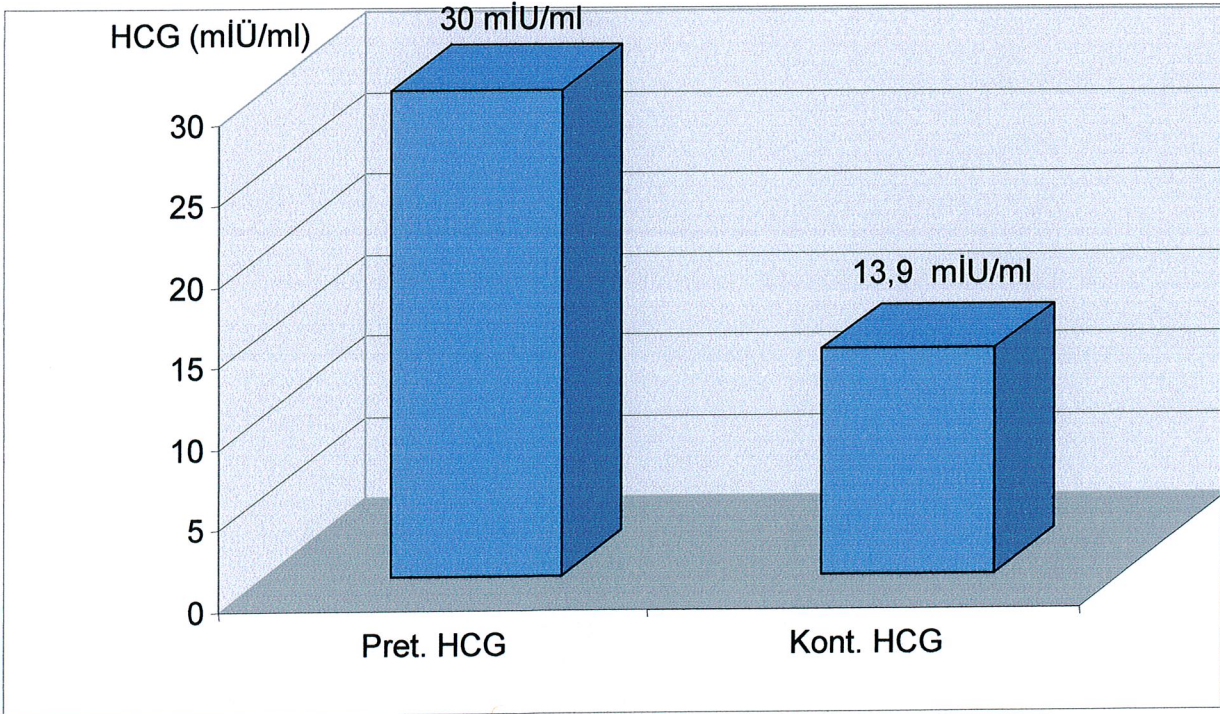
Preterm eylem grubuyla kontrol grubu arasındaki HCG ve prolaktinin ortalama değer ve standart sapmaları Tablo 4'de gösterilmiştir. Preterm eylem grubu ile kontrol grubu arasında HCG ve PRL değerleri açısından anlamlı fark gözlemlendi.

Tablo 4: Preterm eylem ve kontrol grubundaki HCG, Prolaktin verileri

	Preterm Eylem Grubu n=40	Kontrol Grubu n=40	p
Prolaktin (ng/ml)	2.57 ± 1.26	1.40 ± 0.73	0.004
HCG (mIU/ml)	30.04 ± 18.57	13.95 ± 7.43	0.02



Şekil 2: Preterm eylem grubundaki ve kontrol grubundaki ortalama prolaktin değerleri. (Pret.PRL: Preterm eylem PRL, Kont PRL: Kontrol grup PRL)

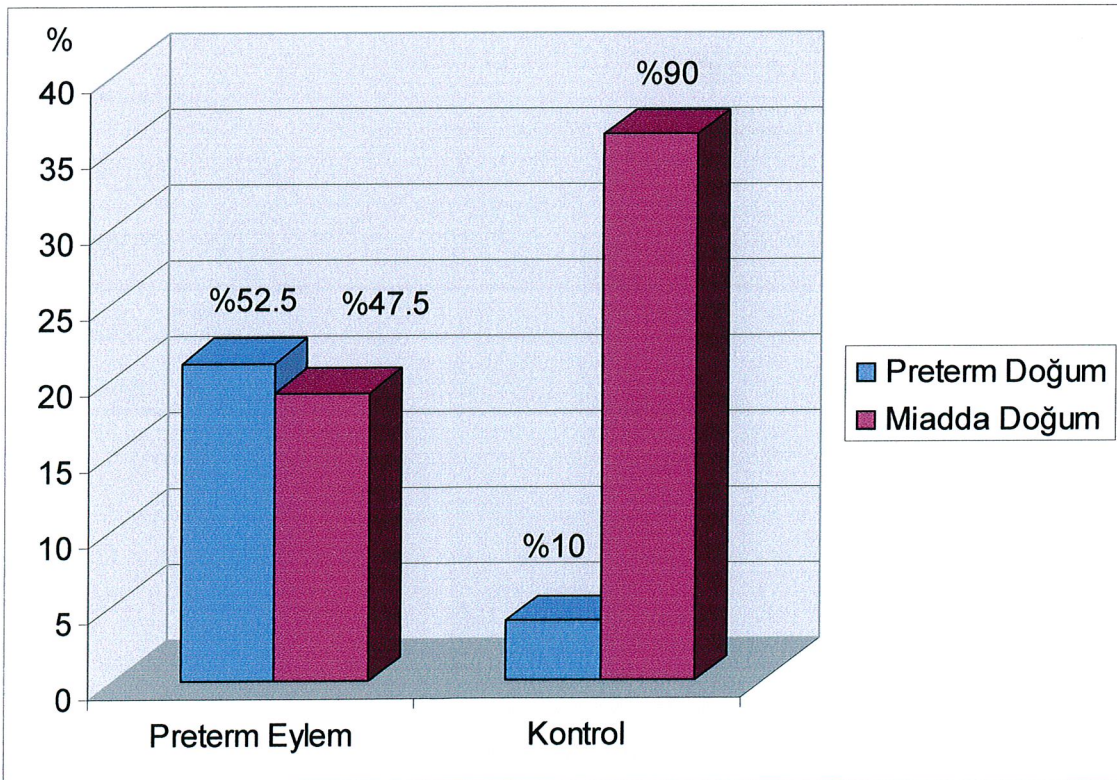


Şekil 3: Preterm eylem grubu ile kontrol grubu arasındaki ortalama HCG değerleri. Pret HCG: Preterm eylem grubu SV-S'daki HCG, Kont HCG: Kontrol grubu HCG

Tablo 4 ve Şekil 2'de görülen preterm eylemdeki ve kontrol grubundaki hastaların ortalama prolaktin değerleri sırasıyla 2.57 ± 1.26 ng/ml ile 1.40 ± 0.73 ng/ml olarak ölçüldü, minimum değer 0.56 ng/ml iken, maksimum değer 5.20 ng/ml olarak belirlendi. Tablo 4 ve Şekil 3'de görüldüğü gibi preterm eylem grubundaki hastaların HCG ortalama ve standart sapması 30.02 ± 18.55 mIU/ml, kontrol grubu HCG değeri ise 13.95 ± 7.43 mIU/ml olarak ölçüldü. Preterm grupta minimum HCG değeri 6.8 mIU/ml maksimum değer 120, kontrol grubunda ise 5.10 mIU/ml, 34.20 mIU/ml olarak belirlendi.

Bunun yanında preterm eylem gruptaki HCG ile kontrol grubundaki HCG değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Aynı zamanda preterm eylem grubundaki prolaktin düzeyiyle kontrol grubundaki prolaktin düzeyleri arasındada istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

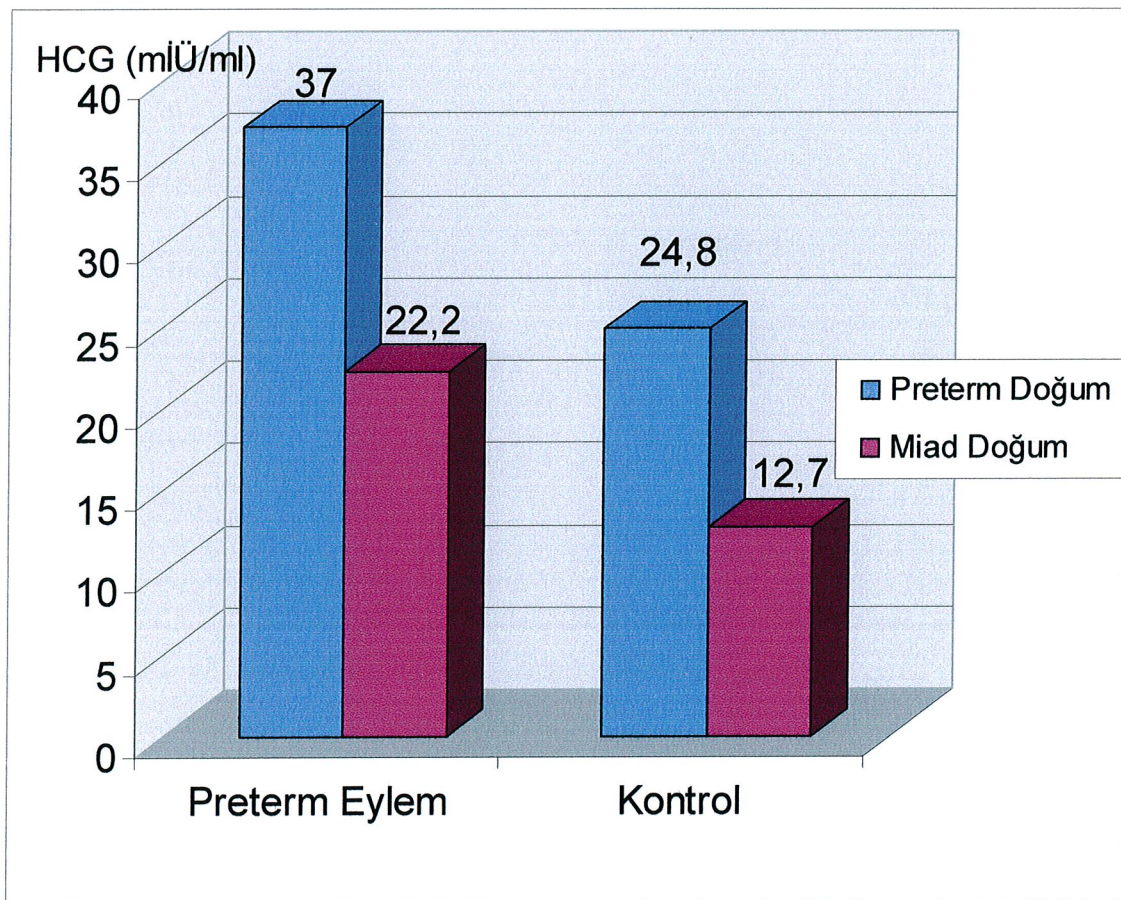
Şekil 4'de görüldüğü gibi preterm eylem grubundaki hastaların %52.5'inde (21 kadın), kontrol grubundaki hastaların ise %10'unda (4 kadın) preterm doğum görüldü.



Şekil 4: Preterm eylem grubu ve kontrol grubundaki hastalarda, preterm doğum- miad doğum yapan hastaların oranları

Tablo 5: Preterm eylem ve kontrol grubu hastalarda preterm doğum - miad doğum yapan hastaların HCG değerleri

	Preterm Doğum HCG (mIU/ml)	Miad Doğum HCG (mIU/ml)	P
Preterm Eylem n=40	n=21 37 ± 21.9	n=19 22.2 ± 9.5	0.004
Kontrol n=40	n=4 24.8 ± 9.2	n=36 12.7 ± 6.2	0.012



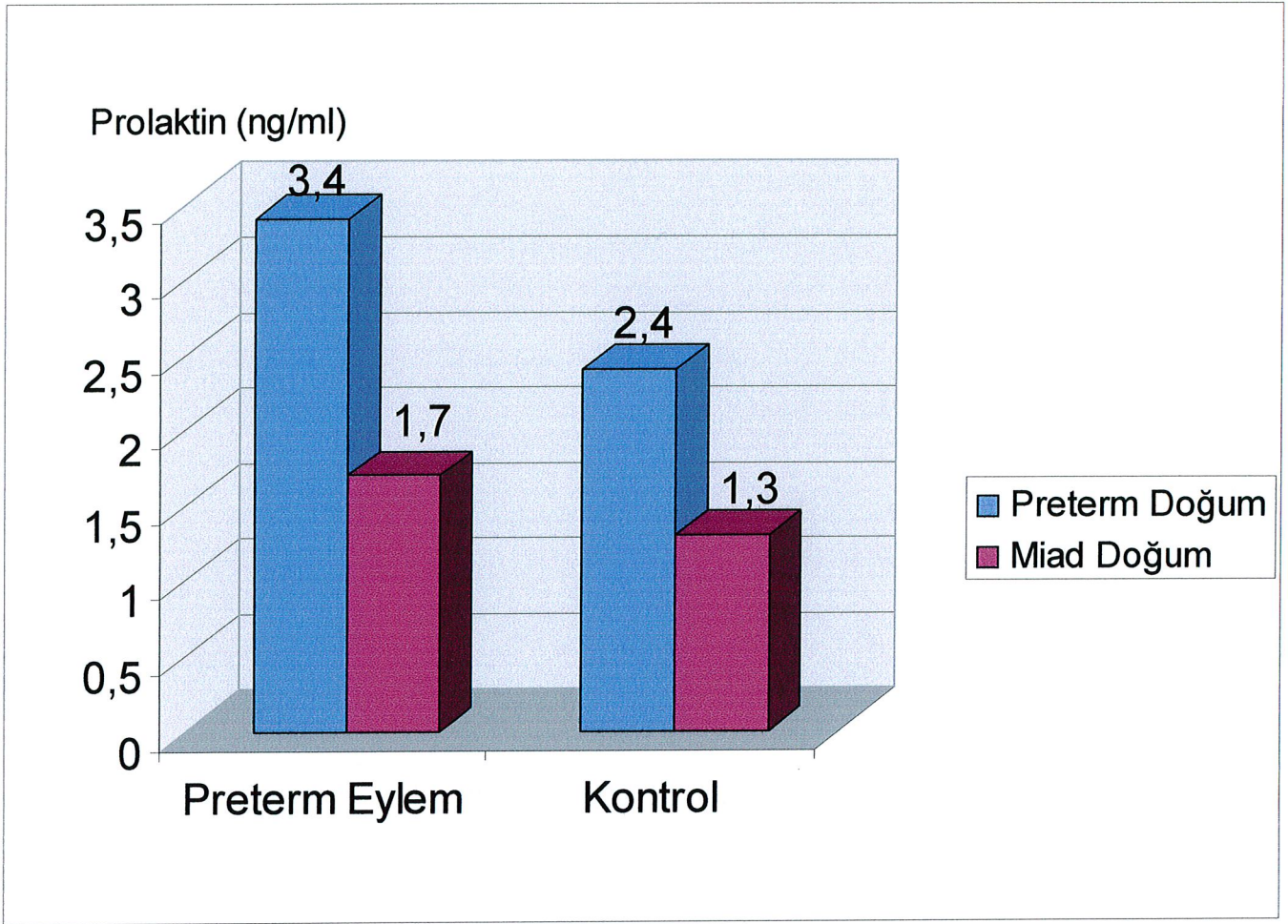
Şekil 5: Preterm Eylem ve Kontrol grubundaki hastalarda preterm doğum - miad doğum yapanların HCG ortalamaları.

Tablo 5 ve Şekil 5'de görüldüğü gibi preterm eylem grubunda preterm doğum yapan ve miad doğum yapan hastaların ortalama HCG değerleri sırasıyla 37 ± 21.9 mIU/ml ve 22.2 ± 9.5 mIU/ml olarak ölçülüp istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Aynı Şekil ve Tabloda kontrol grubundaki, preterm doğum yapan hastalarla miad doğum yapan hastaların ortalama HCG değerleri sırasıyla 24.8 ± 9.2 mIU/ml ve 12.7 ± 6.2 mIU/ml olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 6: Preterm eylem ve kontrol grubu hastalarda preterm doğum - miadda doğum yapan hastaların prolaktin değerleri

	Preterm Doğum PRL (ng/ml)	Miad Doğum PRL (ng/ml)	p
Preterm Eylem	n=21 3.4 ± 0.9	n=19 1.7 ± 0.9	0.0001
Kontrol	n=4 2.4 ± 0.5	n=36 1.3 ± 0.6	0.011

Tablo 6 ve Şekil 6'da görüldüğü gibi preterm eylem grubunda preterm doğum yapan ve miad doğum yapan hastaların ortalama PRL değerleri 3.4 ± 0.9 ng/ml ve 1.7 ± 0.9 ng/ml olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Aynı Şekil ve Tabloda kontrol grubunda, preterm doğum ve miad doğum yapan hastaların ortalama PRL değerleri 2.4 ± 0.5 ng/ml ve 1.3 ± 0.6 ng/ml olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$).



Şekil 6: Preterm eylem ve kontrol grubunda preterm doğum ile miad doğum yapan hastaların ortalama prolaktin değerleri

Tablo 7: Preterm eylem grubunda latent dönem ile prolaktin ve HCG arasındaki regresyon analizi

	B	SD	p
Preterm eylem grubu Prolaktin	-5,53	2,50	0.007
Preterm eylem grubu HCG	-0,35	0,17	0.011

B: Regresyon katsayısı SD: Standart sapma

p < 0.05 ise (A)

Preterm eylem grubundaki hastaların latent dönemi ile SV-S'da prolaktin ve HCG düzeyi arasındaki etkileşimi ve bu etkileşimin ne boyutta olduğunu gösterebilmek için Tablo 7'de lineer regresyon analizi yapıldı. Aralarında, anlamlı derecede etkileşim bulundu ($p < 0.05$). B değerine baktığımızda ise SV-S'da 1 ng/ml prolaktin artışıyla latent dönemde 5.53 ± 2.50 günlük kısalma görülmektedir. Aynı şekilde SV-S'da 1 mIU/ml HCG artışıyla latent dönemde 0.35 ± 0.17 günlük azalma olmaktadır.

Tablo 8: Kontrol grubunda latent dönem ile prolaktin ve HCG arasındaki regresyon analizi

	B	SD	p
Kontrol grubu Prolaktin	-7.10317	4.561819	0.128
Kontrol grubu HCG	-0.125	0.449012	0.782

SD: Standart sapma

B: Regresyon katsayısı

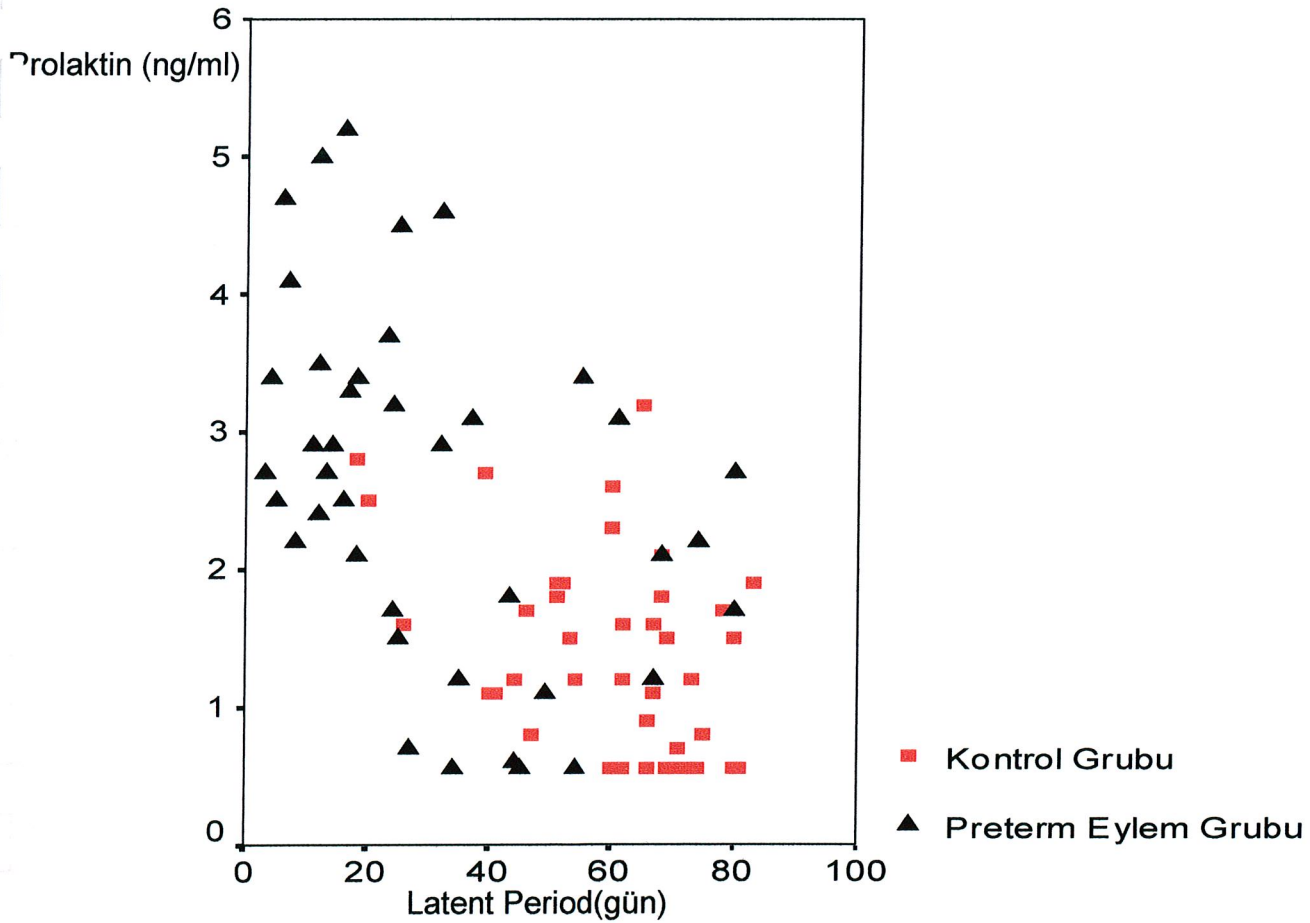
$p < 0.05$ ise (A)

Kontrol grubundaki hastaların latent dönemi ile SV-S'da prolaktin ve HCG düzeyi arasındaki etkileşimi ve bu etkileşimin ne boyutta olduğunu gösterebilmek için Tablo 8'de lineer regresyon analizi yapıldı. Aralarında anlamlı etkileşim olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). B değerine baktığımızda ise SV-S'da 1 ng/ml prolaktin artışıyla 7.10 ± 4.56 günlük latent dönemde kısalma görülmektedir. Aynı şekilde SV-S'da 1 mIU/ml HCG artışıyla latent dönemde 0.12 ± 0.44 günlük kısalma olmaktadır.

Preterm eylem grubu latent dönemle, SV-S'da prolaktin ve HCG düzeyleri arasında Pearson korelasyon analizi yapıldığında Tablo 9'da görüldüğü gibi anlamlı sayılan ters korelasyon görülmektedir ($P < 0.01$).

Tablo 9: Preterm eylem grubu latent dönem ile prolaktin, HCG değerleri arasındaki korelasyon analizi

	R	P
Preterm eylem Prolaktin	-0,419	0.007
Preterm eylem HCG	-0,4	0.011



Şekil 7: Preterm eylem ve kontrol grubu hastaların latent dönem ile SV-S'daki prolaktin değerleri arasındaki korelasyon

Şekil 7'de kontrol grubu hastaların latent dönemleri ile SV-S'da prolaktin değerleri ve preterm eylem grubu hastaların latent dönemleri ile SV-S'daki prolaktin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon görülmektedir. Bu grafikte özellikle preterm eylem grubu hastaların latent dönemleriyle SV-S'da prolaktin düzeyi arasında kuvvetli negatif korelasyon gözlenirken, kontrol grubunda zayıf negatif korelasyon gözlenmektedir.

Tablo 9'da da görüldüğü gibi preterm eylem grubu hastalardaki SV-S'daki prolaktinin ($R=-0.419$) HCG'ye ($R=-0.4$) göre minimal daha fazla negatif korele olduğu görülmektedir.

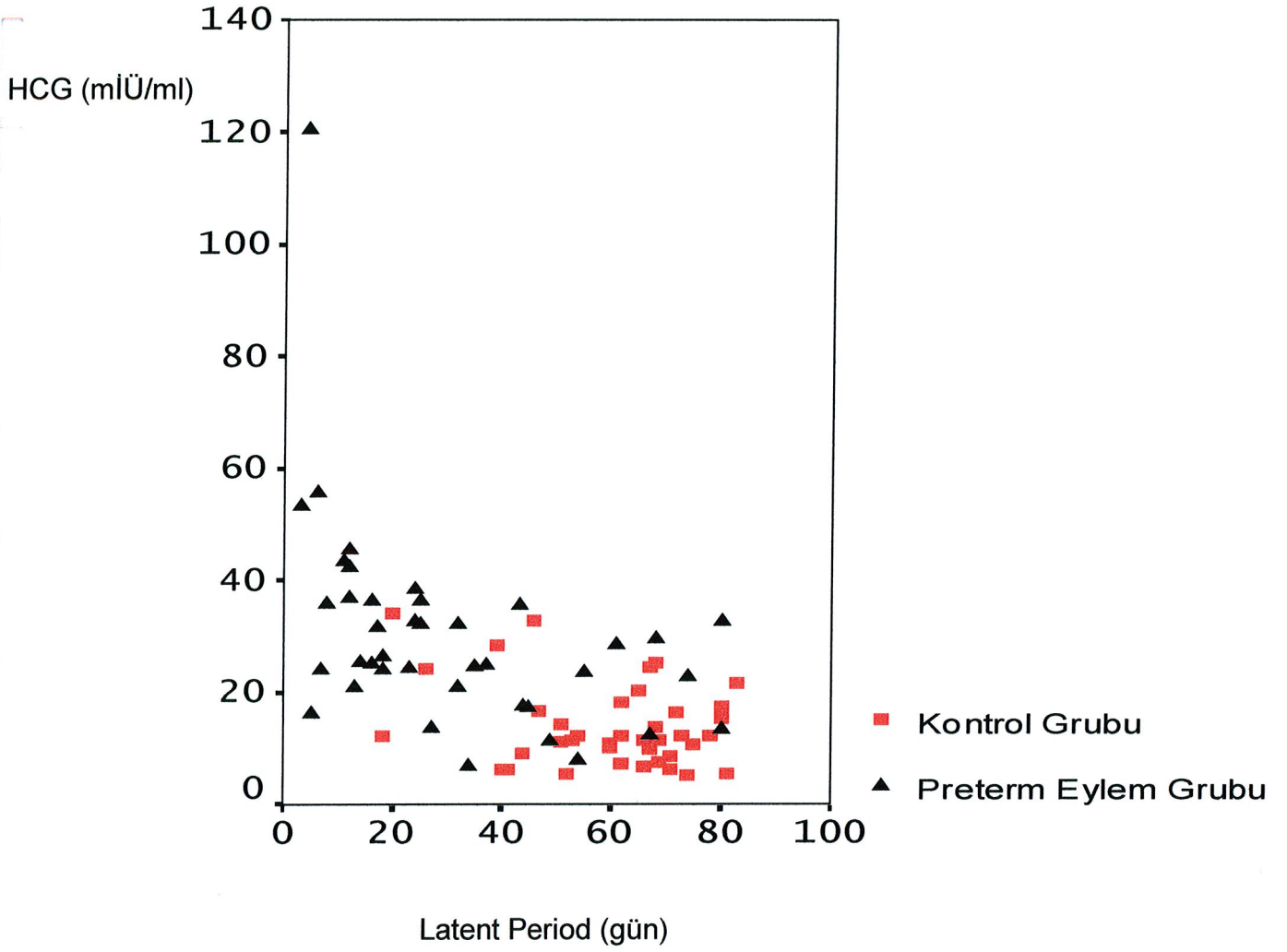
Tablo 10: Kontrol grup latent dönem ile prolaktin ve HCG değerleri arasındaki korelasyon analizi

	R	p
Kontrol grup Prolaktin	-0,306	0.055
Kontrol grup HCG	-0,19	0.240

R= Korelasyon Katsayısı

$p>0.05$ (AD)

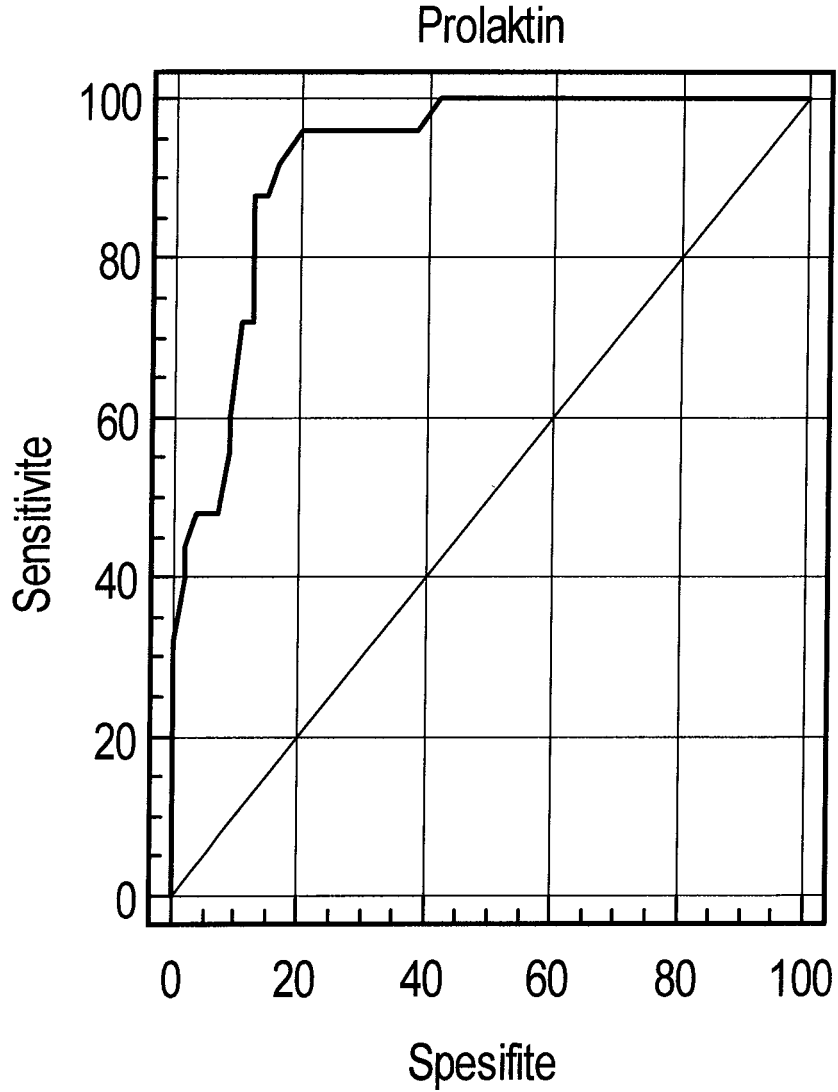
Tablo 10'da kontrol grubu hastaların latent dönemleri ile SV-S'da prolaktin ve HCG değerleri arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon gözlenmektedir. Bununla beraber prolaktin'in latent dönemle olan negatif korelasyon ilişkisi HCG'ye göre daha kuvvetli olduğu görüldü ($R=0.306 - 0.19$).



Şekil 8: Preterm eylem ve kontrol grubu latent dönemle HCG değerleri arasındaki korelasyon

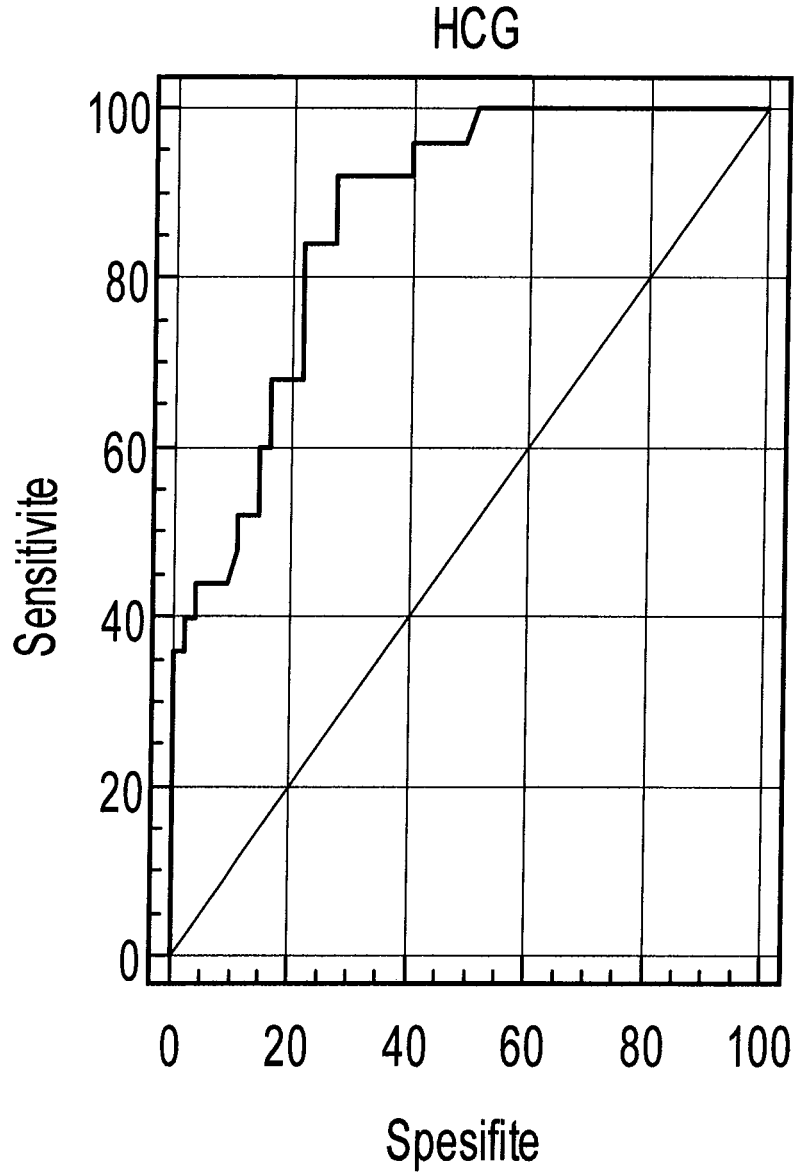
Şekil 8'de latent dönemle HCG arasında kuvvetli negatif korelasyon gözlenmektedir. Ancak kontrol grubuyla olan korelasyonun daha zayıf olduğu görüldü.

ROC eğrisiyle, çalışmamızdaki gerek prolaktin gerekse HCG için optimal sensitivite ve spesifiteyi belirlemek için uygun kesim noktası belirlenir.



Şekil 9: Prolaktinin ROC (Receiver Operating Characteristics Curve) eğrisi

Şekil 9'da görüldüğü gibi cut-off değer sensitivite ve spesifitenin en iyi olduğu nokta olan prolaktin için 1.9 ng/ml alındığında, sensitivite %96, spesivite %80, pozitif prediktivite 68, negatif prediktivite ise %97 olarak ölçüldü.



Şekil 10: HCG'nin ROC eğrisi

Yine Şekil 10'da görüldüğü gibi HCG'nin ROC eğrisine bakıldığında sensitivite ve spesivitenin en yüksek olduğu noktada cut-off değeri 25 mIU/ml olarak ölçüldü, bu değere göre sensitivite %92, spesifite %72, pozitif prediktivite %60 ve negatif prediktivite ise %95 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Preterm eylem, perinatal morbidite ve mortalite oranlarını yükselten en önemli nedenlerden biridir. Yeni doğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesiyle düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli ilerlemeler olmasına karşın prematür doğum oranlarında önemli bir değişiklik elde edilememiştir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, preterm doğumlar, doğumların yaklaşık %8-10'luk bir dilimini kapsamaktadır. Gebelik haftasından bağımsız olarak bütün fetus ölümleri ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde oluşan bebek ölümleri, perinatal mortalite tanımı içine girmektedir. İngiltere'de anomalisi olmayan bebekler arasında perinatal ölümlerin %62'si ve yenidoğan ölümlerin %85'i 22-37. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde olmaktadır. Günümüzde yaşatılabilen en küçük bebeğin doğum ağırlığı 280 gramdır. Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde fiziksel ve mental ciddi handikaplar gelişmektedir. Komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal şartlardaki bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır (1).

Preterm eylemin başlamasının saptanması, preterm doğumun mümkünse önlenmesi ve eğer preterm doğum kaçınılmazsa yenidoğanın yaşatılabileceği bir merkezde doğmasının sağlanması açısından önemlidir.

Bu nedenlerden dolayı preterm doğum hızının düşürülmesi doğum hekimlerinin en önemli görevlerinin başında gelir.

Preterm doğumu oluşturan fizyopatolojik olaylar gün geçtikçe daha iyi anlaşılabilir hale gelmektedir. Bunun sonucunda, son yıllarda preterm doğumun başladığının saptanmasında kullanılabilecek pek çok yeni belirteç gündeme gelmiştir (44,45).

Preterm doğumun önceden belirlenmesi amacıyla birçok çalışmalar yapılmış ve bunlardan yola çıkılarak geçmiş yıllarda risk faktörlerinin skorlaması fikri öne sürülmüştür. Ancak preterm doğum için risk faktörlerinin skorlanması iyi bir skorlama sistemi değildir. Risk skorlamasında yapılan prospektif çalışmalar bu yöntemlerin

sensitivitesinin %40-60 ve pozitif prediktivitesinin ise %15-30 olduğunu ortaya koymuşlardır. Preterm eylem için en önemli risk faktörlerinden birisi olan önceki preterm doğum hikayesi diğer risk faktörleri olmaksızın gebeyi yüksek risk grubuna sokmaktadır. Gerçekten de Creasy sisteminde bu tek faktöre 10 puan verilmektedir (1). Günümüzde ancak yüksek riskli hastaları tanımlamak için bu skor uygulanır. Bu yüzden preterm doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için klinik ve biyokimyasal ölçütlerden yararlanılması gerekir (3). Klinik ölçütlerin de preterm doğumun önceden belirlenebilmesindeki tanımlayıcılık değeri çok iyi değildir. Bundan dolayı araştırmalar biyokimyasal ölçütlere kaymıştır.

Biyokimyasal ölçütler daha önceki araştırmalarda kan ve amnion sıvısında bakılmış olup, özellikle preterm eylemde amnion sıvısında bazı mediatörlerin ve hormonların yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak amniosentez, preterm eylemi tahmin etmede yararlı olmasına rağmen rutin prenatal incelemede kullanılamaz. Bu nedenlerden dolayı araştırmalar, her gebeye uygulanabilen ve uygulaması kolay olan SV-S'da hormon, mediatör gibi bazı maddelerin ölçümüne kaymıştır. Bunlardan en önemlileri SV-S'da f-FN dir. Bundan başka PRL, HCG, insülin like growth faktör taşıyıcı protein-1, İL-1, İL-6, İL-8, TNF gibi hormon ve mediatörler üzerinde çalışmalar hızlanmıştır.

SV-S'da biyokimyasal belirteçlere yönelik çalışmaların sonucunda preterm doğumun önceden belirlenmesinde klinik ölçütler ve risk skorlama skoruna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bundan dolayı bu alandaki çalışmalar hız kazanmakta ve preterm doğumun önceden belirlenmesinde gelecekte büyük umut ışığı oluşturmaktadır.

Mikroorganizmaların neden olduğu amniokoryonik desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyon endotoksin ve inflamatuvar sitokin (İL-1, TNF) üretiminde artışa neden olur.

İL-1 β , monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir (Kollajenaz ve elastazı stimüle eder). Bu olay amniokoryonik zar ve desiduada prostoglandin birikimine neden olur. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de artırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar.

Prostaglandin ve sitokinlerin etkisiyle amniokoryonik zar ve ekstrasellüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstrasellüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak amniokoryonik, desidual ve servikal İL-8 (8 kd ağırlığında molekül olup polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur)

üretimi artar ve polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda, servikal değişiklikler oluşur. Böylece koryonun desidüadan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlarlar. Preterm eylem de amnion sıvısında ve SV-S'da İL-1 ve İL-8 miktarının arttığı görülmüştür (35).

Bu inflamatuvar süreç sırasında oluşan desidüal vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplasental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipit peroksidazlar ve serbest radikallerin etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidüal yıkım kanamayla birlikte ya da uteroplasental vasküler yetersizlik sonucunda oluşur. Bu olay fetal hipoksemiye neden olabilecek kadar şiddetli olabilir.

M. Malak ve arkadaşları preterm eylemde olan hastalarda fFN'nin preterm doğumu belirlemede %63 sensitivite, %95.6 spesifite, %77.3 pozitif prediktivite, %91.6 negatif prediktivite değerlerini bulmuşlardır. Ayrıca fFN(-) olmasının preterm doğum olmaması yönünde güçlü bir gösterge olabileceğini, hatta klinik bulgularla kombine değerlendirilmesiyle fFN'nin klinik yönetimde önemli bir role sahip olabileceğini belirtmişlerdir (47).

Nanette ve arkadaşları 135 kadında 24.-35. haftalar arasında SV-S'da İL-6 ve fFN konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. SV-S'da fFN ile ilgili tüm çalışmalarda pozitif prediktif değer düşük, negatif prediktif değer ise yüksek olduğunu göstermişlerdir. İntraamniotik İL-6'nın yüksek konsantrasyonda tespitinin preterm doğum prediktivitesini artırdığını tespit etmişlerdir. Ancak uygulama zorluğu yanında hastalar için de bir eziyet olan intraamniotik İL-6'nın tespiti yerine SV-S'da İL-6 ya bakıldığında ve cutt-of değer olarak 250 pg/ml alındığında preterm doğumun prediktivitesi için önemli bir ölçüt ortaya çıkarmaktadır. İL-6, fFN ile kombine edildiğinde pozitif prediktif değerde artış belirlenmekle beraber çalışmanın sonuçları beklenildiği kadar yüksek prediktif değere sahip olmamıştır (48).

İmai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise term ve post term gebeliği tahmin etmede SV-S'da fFN, sitokin konsantrasyonlarını incelemişler. fFN düzeylerinin doğumdan 3 hafta öncesinde yükselme olduğunu tespit etmişler. Ancak fFN'nin ve sitokinlerdende İL-1'in 7 gün içinde doğumu en iyi tahmin edebileceğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada ortaya konulan bir diğer sonuç ise İL-8'in doğum eylemi başlangıcından 4 hafta öncesinde yükselme eğiliminde olduğudur. Bu sonuçla normal eylem de serviks olgunlaşmasının eylem başlangıcından yaklaşık 1 ay önce başladığını göstermişlerdir (49).

Paternoster ve arkadaşları ise preterm doğumu tahmininde tüm biyokimyasal markerleri araştırmışlar. Asemptomatik 225 gebeyi incelemiş ve SV-S'da fFN, İL-1, İL-8, İL-6, TNF ve maternal kan ferritin düzeylerine bakmışlardır. Preterm doğum yapanlarda, termlere göre CV-S'da İL-6 ve serum ferritin değerini yüksek bulmuşlardır. Ancak İL-8 ve TNF düzeyleri arasında bir fark bulamamışlardır. Multipl lineer regresyon analizi sonucunda preterm doğum için vaginal pH değeri ($pH > 4,5$) ve SV-S'da fFN'nin en iyi biyokimyasal marker olabileceğini göstermişlerdir (50).

Coleman ve arkadaşları ise preterm doğumu tahmin etmede fFN ve servikal dilatasyonla, SV-S İL-1, İL-6, İL-8'i karşılaştırmış. Sonuçta 2 ile 7 gün içinde preterm doğumu tahmin etmede yalnızca İL-6'nın belirleme kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yani İL-1 veya İL-8 'den ayrı olarak SV-S İL-6 konsantrasyonunun fFN veya servikal dilatasyonla benzer performansla preterm doğumu tahmin etmede etkin olduğunu bulmuşlardır (51).

Biyokimyasal markerlarla ilgili araştırmalarda preterm doğumu tahmin etmede pek efektif olmadıkları görülmektedir. Ayrıca bu markerlardan olan fFN'in maliyeti 200 dolardır ve yaklaşık olarak interlökinler de aynı maliyetle çalışılmaktadır. Tüm bunlara rağmen gerek HCG gerekse PRL maliyeti 1-2 dolar gibi çok düşük maliyetle bakılmaktadır.

PRL'in maternal ve amniokoryonik sıvıdaki sirkülasyonu ve konsantrasyonu, hatta preterm ile miad eylemlerde ne düzeyde olduğu konusunda birçok araştırmalar yapılmıştır. Mazor ve arkadaşları preterm olup prematüre doğum yapan bayanlarla, termde doğum yapan bayanların maternal plazma PRL konsantrasyonunu sırasıyla 155 ng/ml ve 176 ng/ml; term de olup eylemde olmayanlarda 188 ng/ml ve eylemde olanlarda 155 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Prolaktin değerlerini, preterm grubun amnion sıvısında eylemde olanlarda 1987 ng/ml, eylemde olmayan grupta ise 1285 ng/ml; eylemde olan term grubunda 701 ng/ml eylemde olmayanda ise 562 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Yani preterm grupta, term gebelik grubuna göre PRL düzeyi daha yüksek bulunmakta ancak preterm ve term doğumlarda maternal plazma ve amniotik sıvı PRL düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamaktadır. Amniotik sıvıdaki PRL'in kaynağının desidual hücreler olduğu ve de bu PRL lerin prostoglandinler üzerinde inhibitör rol alabileceğini de öne sürmüşlerdir. Bir hipoteze göre amniotik sıvı PRL konsantrasyonu 2. trimesterde artarak 17-24. haftalar arası pik yapıp daha sonra amniotik sıvıda azalma eğiliminde olduğu, hatta 32. haftalarda en aza indiği öne sürülmüştür (52). Bir diğer çalışmada da preterm gebelerde, term gebelere göre

amniotik sıvıdaki PRL konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı şekilde preterm ile term eylem arasında amnion sıvısındaki prolaktin konsantrasyonları arasında fark bulunamamıştır (37). Bunlara bağlı olarak SV-S'da PRL'in kaynağının, inflamatuvar süreçlere bağlı amnion sıvısından sızdığı şeklinde olmuştur. Ancak bu hipotezi reddeden düşünce ise PRL'in amnion zarından geçemeyecek kadar büyük molekül yapısına sahip olması şeklinde olmuştur (54).

Doğum eylemiyle PRL ve HCG arasındaki ilişkide, eylemin 1. evresinde progresif servikal dilatasyonla ilişkili olarak PRL düzeyleri azalmakta ve tam dilatasyonda en düşük düzeye inmektedir. Daha sonra; eylemin 2. evresinde PRL hızlı şekilde artmakta ve postpartum 1 saat içinde pik yapmaktadır. İkinci evre sırasında uterin kontraksiyon sıklığı artmakta ve PRL düzeyleriyle korele bir şekilde seyretmektedirler. Eylem esnasında da HCG artmakta ve doğuma yakın pik yapmaktadır. İn vitro çalışmalarda PRL'in desidüal PGE₂ üretimini inhibe ettiği bulunmuştur. Böylece; eylemin 1. evresinde azalan serum PRL düzeylerine cevap olarak serviksın artan PGE₂ 'ye duyarlılığının artmış olduğu, İkinci evrede ise PRL'in artan salınımıyla PGF_{2α} düzeyinin arttığı gösterilmiştir (53).

Kurtzman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal hamile kadınların vajinal sıvı HCG seviyelerinin ortalaması, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerde sırasıyla 37.9, 9.5 ve 6.3 mIU/mL olarak ölçmüşlerdir. HCG, plösentada içinde sınıyotrofoblastlar tarafından çok miktarda üretilen bir glikoproteindir. Hamilelik süreci esnasında, anne dolaşımındaki HCG seviyesi 8-12. haftalarda yaklaşık olarak ortalama 54.000 mIU/ml'dir. Sonra hızlı bir şekilde azalır, 20. hafta civarında önemli bir düzeye iner. Bu düzey, üçüncü trimesterde ortalama 12.000 mIU/ml'dir. Anne kanında ve idrarında olduğu gibi, amniyon sıvısında da ortalama 2000-70.000 mIU/ml konsantrasyonlarında değişen HCG bulunmaktadır. Maalesef bu yolla vajinal sıvıdaki HCG değeri hakkında bir bilgiye ulaşılamamaktadır. Çünkü HCG, servikal bezler tarafından da salgılanmaktadır. Hamilelikte vajinal yıkama suyunun HCG seviyesinin bu değişim kalıbı, anne dolaşımının ve amniyon sıvısının bir etkileşimi gibi görünmektedir. Ancak amnion zarından HCG'nin geçmesinin daha zor olduğu düşünülmektedir. Neden ise PRL ve fFN'de olduğu gibi molekül yapısının büyük olmasıdır (39).

Preterm doğumun önceden belirlenmesiyle ilgili SV-S'da PRL ve veya HCG çalışılan toplam 5 çalışma yapılmıştır.

O'brien ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 80 hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Bunlardan 40 hasta asemptomatik, 40 hasta ise tokoliz tedavisi alan semptomatik hastalardı. Bu hastalarda preterm doğumu tahmin etmede SV-S'da PRL düzeyini incelemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ikiz gebelik ve maternal komplikasyonlu hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların SV-S'ında PRL değeri 2 ng /ml ve üzeri pozitif kabul edilmiş. PRL çalışmak için elde ettikleri sıvıyı ise, 3 ml steril normal salin solüsyonunu eksternal servikal osaya vererek irriye edilmiş, 14 nolu angiocat ile tekrar aspire edilip çalışmışlardır. Ortalama latent dönem için, semptomatik pozitif PRL'li hastalarla, negatif PRL'li hastalar arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir (54).

Leylek ve arkadaşlarının, 66 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hamilelikten önce preterm doğum öyküsü olan ve olmayan şeklinde ikiye ayrılmış bu gruplar, kendi aralarında semptomatik ve asemptomatik hastalar olarak ikiye ayrılmış. Bu hastaların SV-S'ında PRL değerlerini karşılaştırmış. Latent periyotlar arasında da istatistik olarak fark saptamamışlardır (55).

Güvenal ve arkadaşları ise 60 gebe kadın üzerinde araştırma yapmıştır. Çalışmalarında 17 tane preterm eylemde olan, 43 tane de kontrol hasta grubu üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada, bizim çalışmada olduğu gibi pamuk uçlu çubukla SV-S'dan materyal alınmıştır. Ortalama PRL değerleri çalışma grubunda 2.2 ± 1.7 iken kontrol grubunda 0.83 ± 0.66 olarak ölçmüşlerdir. Her iki grup arasındaki latent periodları arasında fark tespit etmemişlerdir (56). Bizim çalışmamızda latent periodlar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Güvenal ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak bizim çalışmamızda çalışma hastasının fazla olması ve çalışma grubunun %55'inde preterm doğum görülmesidir. Kontrol grubunun ise %10'unda preterm doğum görülmüştür. Güvenal ve arkadaşlarının çalışmasında ise 17 çalışma hastasının %35'inde preterm doğum olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda PRL düzeyi, çalışma grubunda 2.57 ± 1.26 ng/ml, kontrol grubunda ise 1.40 ± 0.73 ng/ml olarak ölçülmüştür. Her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ROC eğrisinde, PRL için ortalama cut-off değeri 1.9 olarak belirlenmiştir. Sensitivitenin %96, spesifitenin %80, pozitif prediktif değerinin %68, negatif prediktif değerinin ise %97 olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışma grubuyla latent dönem arasında kuvvetli negatif korelasyon tespit edilmiştir. Yani SV-S'da prolaktin ne kadar yüksekse latent dönem o kadar kısalmakta ve doğum tarihine o kadar yakın olmaktadır. Dikkat çeken bir başka sonuç ise preterm eylem grubunda, SV-S PRL değeriyle latent

period arasında istatistik olarak anlamlı olan güçlü negatif korelasyon tespit edilirken, kontrol grubu hastalarında SV-S PRL değeriyle latent period arasında istatistiki açıdan anlamlı olmayan zayıf negatif korelasyon tespit edilmesidir. Daha önce de bahsedildiği gibi SV-S'daki prolaktinin kaynağı, desidua dokusu ve sinsityotrofoblast olarak açıklanmaktadır. Preterm eylem ortaya çıkmadan önce ortaya çıkan inflamatuvar süreç desidua amniokoryonik zar arasında destrüktif değişikliklere yol açar ve buna bağlı olarak SV-S'ya prolaktin hormonu birikir. Hatta çalışmamızda preterm doğum yapan 25 hastanın (Çalışma grubundan 21 tane, kontrol grubundan 4 tane hasta) PRL değerleri 3.87 ± 1.47 ng/ml, miad doğum yapan hastaların ise 0.74 ± 0.10 ng/ml olarak ölçülmüştür. Her iki grubun PRL değerleri arasında çok anlamlı fark saptanmıştır. Yine preterm eylem öncesinde ve sırasında oluşan inflamatuvar sürecin daha fazla olduğunu, buna bağlı olarak PRL seviyesinin daha yüksek olduğu şeklinde bir açıklama getirebiliriz.

Leylek ve arkadaşları, ortalama SV-S'da PRL değerlerini semptomatik hastalarda 36.5 ng/ml, aseptomatik hastalarda ise 16.5 ng/ml olarak ölçmüşler. PRL değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarında cut-off değeri 50 ng/ml olarak saptamış, bu değerini üzerini pozitif kabul etmişler ve 12 gün içinde doğum yapma sensitivitesi %65, spesifitesi %95, pozitif prediktif değeri %86, negatif prediktif değeri ise %81 olarak belirlemişlerdir. Ayrıca SV-S'da PRL değeriyle latent dönem arasında güçlü bir negatif korelasyon saptamışlardır (55).

O'brien ve arkadaşları, PRL için cut-off değerini 2 ng/ml olarak almışlar. SV-S'da PRL'nin preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesi %61, spesifitesi %75, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri ise %45 olarak belirlemişlerdir (54). Bizim çalışmamızda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buna neden olarak bizim çalışmamıza dahil etme ve çıkarma kriterlerinin bu çalışmanın kriterleri ile farklı olması gösterilebilir. O'brien'in çalışmasında, maternal komplikasyonlar (eklampsi gibi), çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca SV-S'da örnek alma yöntemi farklıdır. Ortak bir sonuç belirtilebilmesi için standardize edilmiş çalışma kriterleri ortaya konmalıdır.

Güvenal ve arkadaşları ise PRL için cut-off değerini 1.8 ng/ml olarak belirlemişlerdir. SV-S'da PRL'nin preterm doğumu belirleyebilmede sensitivitesi %50, spesifitesi %96, pozitif prediktif değeri %67, negatif prediktif değeri ise %93 olarak belirlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda preterm eylem grubu hastaların SV-S'daki ortalama HCG seviyeleri 30 ± 18.57 mIU/ml, kontrol grubunda ise 13.95 ± 7.43 mIU/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. Hatta preterm doğum yapan hastalarla miadda doğum yapan hastalar arasında HCG değerleri açısından da anlamlı fark tespit edildi. Preterm eylem grubunda SV-S'da HCG değerleri ile latent periyot arasında güçlü negatif korelasyon bulundu. Ancak kontrol grubu hastalarda PRL'de olduğu gibi bu negatif korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu negatif korelasyon, gerek preterm eylem grubu hastalar gerekse kontrol grubu hastalarda PRL'nin korelasyon katsayısı HCG'nin korelasyon katsayısına göre daha yüksek bulundu. Hatta kontrol grubu hastalarda bu fark daha anlamlıydı.

SV-S'daki HCG nin kaynağı geçmiş araştırmalarda da belirtildiği gibi;

1- Amnion sıvısı

2- Maternal seruma bağlı olarak servikal sekresyon olabilir. Bilindiği gibi maternal serum ve amnion mayi de konsepsiyondan itibaren artar, 2. trimester başlarında pik yapar, 18-20. gebelik haftalarında plato seviyelerine iner ve gebelik boyunca bu seviyelerde kalır. SV-S'da da HCG seviyesi aynı şekilde değişir (6). Preterm doğum öncesindeki koryo - desidua inflamatuvar süreçlere bağlı olarak, HCG molekülünün büyük hacmi nedeniyle amniotik membrandan sızması olağan değildir. O halde SV-S'daki HCG'nin kaynağını maternal serumdan sızma olarak açıklanabilir (65). SV-S'daki PRL'nin ise desidua doku kaynaklı olduğundan, koryo - desidua inflamasyonla direkt olarak SV-S'ya PRL akışı olmaktadır. Ne kadar inflamasyon yoğun olursa o kadar doku destrüksiyonu ve PRL SV-S'ya akışı, buna bağlı olarak preterm doğum da o kadar hızlı gerçekleşecektir. SV-S'daki HCG konsantrasyonu indirekt yoldan artarken, PRL direkt olarak artmaktadır. Bu nedenle PRL için verilen korelasyon katsayısının HCG'ye göre daha yüksek olması bu mekanizmayla açıklanabilir.

Çalışmamızda HCG'nin ROC eğrisinde bulunan cut-off değeri 20 mIU/ml olarak belirlendi. Bu cut-off değerine göre sensitivite % 92, spesifite %72, pozitif prediktivite %60, negatif prediktivite ise % 95 olarak hesaplandı.

Güvenal ve arkadaşları, HCG için cut-off değeri 27.1 mIU/ml olarak almışlardır. Sensitiviteyi % 87.5, spesifiteyi 65.4, pozitif prediktif değeri %28, negatif prediktif değeri ise %97 olarak bulmuşlardır.

Bernstein ve arkadaşları çalışmalarında preterm eylem risk faktörü 1 ve üzeri olan (çoğul gebelik, preterm eylem öyküsü gibi) 77 hasta üzerinde çalışmışlardır. SV-S'dan Örnekleri 24-36. gebelik haftaları arasında almışlar. Cut-off değeri 50 mIU/ml olarak belirlemişlerdir. Buna göre 34. gebelik haftasından önce doğumu tahmin etmedeki sensitivite %50, spesifite %87, pozitif prediktif değer %33, negatif prediktif değer ise %93 olarak belirlenmiştir.

Ramos ve arkadaşlarının, 86 preterm eylemi olan, hasta üzerinde yaptığı çalışmada SV-S'da HCG miktarının kalitatif, kantitatif (gebeliğin, idrar yoluyla tespitinde kullanılan test) değerlerinin sensitivite ve spesifitelerini karşılaştırmışlardır. Kantitatif testle HCG değeri 25 mIU/ml ve üzerini ölçülmektedir. Kantitatif ölçüme göre cut-off değeri 25 mIU/ml, kalitatif ölçüme göre ise 19 mIU/ml olarak belirlenmiştir. Kantitatif ölçüme göre preterm doğumu belirlemedeki sensitivitenin %90, spesifitenin ise %91 olarak belirlemişlerdir. Bu sonuçların HCG değerleri kalitatif olarak ölçüldüğünde de, sensitivite ve spesifitenin bu değerlere yakın olduğunu belirtmişlerdir (57).

Çalışmamızda da görüldüğü gibi PRL veya HCG'nin SV-S'daki miktarı ne kadar fazlaysa latent period da o kadar kısalma olduğu, özellikle bu ilişkinin preterm eylem grubunda daha anlamlı olduğu görüldü. Yine bu testlerle preterm doğumun prediktivitesinin belirlenmesinde anlamlı değerlerinin olduğu gösterilmiştir. Böylece her iki test kullanarak preterm eylemi olan hastalarda özellikle değerlerin yüksek çıktığı olgular daha yakın takip edilerek olası preterm doğumun önüne geçilmeye çalışılmalı, bu hastalar prematür bebeklerin bakılabildiği merkezlere doğumdan önce yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR:

1-Kişnişçi H, Durukan T, Gökşin E, Üstay K. Temal Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara. 1996: 1465-1481.

2- Nicholas C Lambrou, Abraham N, Wallach EE. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrich. Ankara, Atlas Kitapçılık 2000: 55-61

3- Beksaç MS, Demir N, Koç A. Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara, MN Medikal Nobel 2001: 1149-1155

4-Bercowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. Epidemic Review 1993; 15: 414-424

5- Mark M.,William A Waltrs and Roger S. Prediction and Diagnosis of Preterm Labor: A Critical Review. Obstetrical and Gynecological Survey 1993; 48: 209-22

6-Bernstein PS, Stern R, Lin N. β - Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. Am. J. Obstet Gynecol 1998; 179: 870-873

7-Scott JR, Hammond CB, Disara PJD. Danforth's Obstetrics and Gynecology 7.Edition, İstanbul, Yüce Yayıncılık 1997: 289-305

8-Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects preterm birth. JAMA 1986 ; 3: 82-84

9-Mamelle N, Munoz F. Occupational working conditions and preterm birth:A reliable scoring system. Am J Epidemiol 1987; 126: 150-2

10-Naeye RL, Coli PE. Working during pregnancy: Effects on the fetus. Pediatrics 1982; 69:724-728

11-Naeye RL. Coitus and associated amniotic fluid infections. N. Eng. J. Med 1979; 301: 1198-1202

12-Sayle AE, Savitz DA, Thorp JM. Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 283-9

13-Abrahms B, Newman V. Maternal weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 577-581

14-Cunningham FG, Leveno KJ, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*, 21st. Edition, Newyork, Mc Crawill 2002: 689-728

15-Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001: 291-292

16- Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. *Lancet*. 1994; 344: 841-4

17-Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 238-42.

18-Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N. *Gebelik ve Sistemik hastalıklar*. Ankara, MN Medikal Nobel 2002:68-83

19- Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 19-27.

20-Scott JR, Hammond CB, Disara PJ, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 7.Edition, Philadelphia, J. B. Lipincott Company 1997: 333-343

21-Romero R, Shamma F, Avila C. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 757-61

22-Andrews MM, Sibai BM, Thom EA. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003;101: 847-55

23-Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, Macpherson C. Metronidazole treatment of women with a positive fetal fibronectin test result. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 485-6

24-Aksu MF, Gezer A. Erken doğum eyleminin önceden belirlenmesi. *Jinekoloji ve obstetrik dergisi* 1998; 12: 212-221

25-Gomez R, Galasso M, Romero R. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956-60

26-Dyson DC, Crites YM, Ray DA. Prevention of preterm birth in high-risk patients: The role of education and provider contact versus home uterine monitoring. *Am J Gynecol* 1991; 164: 756-62

27-Katz M, Creazy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1150-1155

28-Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, Mc Mahon MJ. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 14-24

29-Wendy B, Sharon L, Patrick and Robin S. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1198-1202

30-Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W, Levy J. Human Preterm birth is associated with systematic and local changes in progesterone/17 β -estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 231-236

31-Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Hyashi RH. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96: 490-497

32-Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL. Maternal serum placental alkaline Phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 181-6

33-Locwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lapinski R. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Gynecol* 1994; 171: 1097-102

34-Lange M, Chen WJ, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of interleukin -6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 326-9

35-Tanaka Y, Narahara H, Takai N, Yoshimatsu J. Interleukin -1 and interleukin - 8 cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 644-9

36-Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K, Kudo T. Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Gynecol* 2000; 182: 644-5

37-Chaim W, Mazor M. The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 262: 43-51

38-Speroff L, Gordon JD, Glass R. Handbook for .Clinical Gynecologic endocrinology and infertility. Lipincott Williams Wilkins, London 2002; 139-157

39-Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Myakawa I. Vaginal fluid HCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 261-4

40-Kletzky OA, Romsan F, Bertolli SI. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 878-84

41-Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2001: 124-5

42-Mc Coshes JA, Barch J. Prolactine bioactivity following desidual syntesis and ransport by amniochorion. *Am J Gynecol* 1985; 170: 20-5

43-Mazor M, Hershkowitz R, Ghezzi F, Cohen J. Prolactin concentrations in preterm and term pregnancy and labour. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258: 69-74

44-Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 467-71

45-Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age – specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-84

46-Gezer A, Altıok T, Çolgar U, Budak E. Erken Doğum Eyleminde Servikovajinal akıntıda fetal Fibronektinin yeri ve diğer servikal belirteçlerle karşılaştırılması. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1998; 12: 76-83

47-Malak TM, Sizmur F, Bell SC, Taylor DJ. Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996; 103: 648-653

48-LaShay N, Gilson G, Joffe G. Cervicovaginal Interleukin-6 combined With fetal fibronectin testing improve the prediction of preterm delivery? *The Journal of Maternal-fetal Medicine* 2000; 9: 336-341

49-Imai M, Tanı A, Saito M, Saito K. Significance of fetal fibronectin and cytokine measurement in the cervicovaginal secretions of women at term in predicting term labor and post term pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 97: 53-8

50-Paternoster M, Stella A, Gerace P, Manganeli F. Biochemical markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 79: 123-9

51-Coleman M, Keelan J, McCowan L, Kevin M. Predicting preterm delivery comparison of cervicovaginal interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) with fetal fibronectin and cervical dilatation . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 154-158

52-Mazor M, Hershkowitz R, Ghezzi F, Cohen J. Prolaktin concentrations in preterm and term pregnancy and labour. *Arch Gynecol Obstet* 1996 ; 258: 69-74

53-Fernandes PA, Szelazek JT, Reid GJ. Phasic Maternal Prolactin Secretion During Spontaneous Labour is Associated With Cervical Dilatation and Second Stage Uterine Activity. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 597-601

54-O'brien JM, Peeler H, Pitts D, Sibai BM. Cervicovaginal Prolaktin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171: 1107-11

55-Leylek OA, Songur S, Erselcan T. Cervicovaginal washing prolaktin assay in prediction of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 7-12

56-Güvenal T, Kantas E, Erselcan T, Çulhaoğlu Y. Beta- human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 229-234

57-Ramos S, Mentel C, Bertholf R, Kaunitz M. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 151-157