



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

BİYOKİMYASAL (sICAM SOLUBLE İNTERSELÜLER ADEZYON
MOLEKÜLÜ-sIVAM (İNTRA VASKÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ) -
sE-SELECTİN (SOLUBLE E-SELEKTİN)- PENTRAXİN -3) VE
BİYOFİZİKSEL (COLLUM UZUNLUĞU, UTEROSERVİKAL AÇI,
MYOMETRİUM KALINLIĞI) PARAMETRELERİN ERKEN DOĞUM
ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

DR. KÜBRA HAMZAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. RIZA MADAZLI

İSTANBUL -2019



Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa BAP Koordinatörlüğü tarafından 31775 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, değerli tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimiz için en iyisini hedefleyen ve uygulayan, destekleriyle kendimizi güvende hissettiren, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. İ. Fahri ÖÇER'e;

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında yoğun çalışma temposuna rağmen desteğini esirgemeyen, perinatolojinin duayeni, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, değerli tecrübelerini meslek hayatım boyunca uygulayacağım, saygıdeğer ve sevgili danışman hocam sayın Prof. Dr. Rıza MADAZLI 'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, destekleyici ve güvenli bir çalışma ortamı sağlayan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli hocalarımız eski Anabilim Dalı Başkanlarımız saygıdeğer hocalarım sayın Prof. Dr. Semih KALELİ ve sayın Prof. Dr. Altay GEZER'e;

Aklıma takılan her konuda fikrini alabildiğim, eğitici sohbetlerinden, babacan öğütlerinden, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişiliğine hayranlık duyduğum, gülyüzlü saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Hakan SEYİSOĞLU'na;

Cerrahi beceri eğitimimin yanında bilimsel alanda beceri kazanmamı da sağlayan, yeni tedavi yöntemlerini öğrenmemiz ve uygulayabilmemiz için her türlü imkanı sunan, tecrübelerini bizimle paylaşan, benim için özel bir yeri olan saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Tamer EREL'e;

Hekimliğine, kişiliğine ve pratik çözümlerine hayranlık duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, gülyüzlü, espritüel saygıdeğer canım hocam Prof. Dr. İsmail ÇEPNİ'ye;

Üzerimde emekleri çok büyük olan, bilgi ve tecrübelerini gece gündüz demeden bizlerle paylaşan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, mesleğimi icra ederken onlardan öğrendiklerimi uygulayarak her defasında teşekkür ve minnetin yetersiz kalacağı saygıdeğer hocalarım, abilerim; Doç. Dr. Abdullah TÜTEN, Doç. Dr. Mahmut ÖNCÜL, Doç. Dr. A. Serdar AÇIKGÖZ'e;

Eğitimimdeki ve tez yazım aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Ebru DAVUTOğLU'na;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, tanımaktan mutluluk duyduğum kdemlilerim Dr. Nevin TÜTEN, Dr. Handan YILMAZ, Dr. şerife ESKALEN, Dr. şükrü ÇEBİ, Dr. Sabire AYGÜN, Dr. Zahid MAMMADOV, ablam Dr. Aslı KşK ve canım arkadaşım Dr.Gizem KARAOğLU, klinikteki apalım Aytaç MAHMUDOVA başta olmak üzere asistanlık sürecimi paylaştığım tüm hekim arkadaşlarıma;

Tezim sresindeki yardımlarından dolayı tıbbi sekreterimiz Elif ÇAPAR ve temiz kalpli hemşiremiz Buse PEYNİRCİ başta olmak üzere tüm hemşire, ebe ve klinik çalışanlarına;

Kafamıza takılan her soruda, soluğu onların yanında aldığımız kıymetlilerimiz krs alışanlarımız Baha KABA ve Macide YILMAZ'a;

Tanıştığımız günden beri, her an desteğini yanımda hissettiğim, tüm nazımı çeken kardeşim, dostum Dr. Duygu GENÇ'e;

Yaptığım her işte en büyük destekçim, varlığı yaşam enerjim olan güzel yürekli babam Hayati HAMZAOğLU'na;

Her zaman destekçim, dertlerimin dermanı biricik annem Vildan HAMZAOğLU'na;

Koruyucu meleğim, hayattaki şansım abim Av.Metahan HAMZAOğLU'na;

Yumuşacık kalbiyle beni hep mutluluğa boğan canım kardeşim EYLOşUM'a;

Binlerce kez teşekkür ederim....

Dr. Kübra HAMZAOğLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Erken Doğum Eyleminin Tanımı	4
2.2. Erken Doğumun Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Morbidite-mortalite	5
2.4. Risk faktörleri.....	6
2.4.1. Demografik ve Davranışsal Faktörler	7
2.4.2. Maternal Medikal Kondisyonlar.....	7
2.4.3. Genetik Faktörler	8
2.4.4. Servikal ve Uterin Faktörler	8
2.4.5. Uterusun aşırı Gerilmesi.....	9
2.4.6. Enfeksiyonlar.....	9
2.4.7. Diğer	10
2.5. Patogenez	10
2.5.1. Maternal –Fetal Stres.....	11
2.5.2. İnflamasyon ve Enfeksiyon	13
2.5.3. Desidual Kanama.....	17
2.5.4. Uterin Distansiyon.....	18
2.6. TANI	19
2.6.1. Erken Doğum Öngörüsü.....	20
2.6.2. Sonografik değerlendirme	21
2.6.2.1. Servikal uzunluğun değerlendirilmesi	21
2.6.2.2. Uteroservikal açı ölçümü	23

2.6.2.3. Myometrial kalınlık ölçümü:	24
2.6.3. Biyokimyasal Belirteçler	25
2.7. Erken Doğum Eyleminin Belirti ve Semptomları	29
2.8. Erken Doğumun Önlenmesi	29
2.8.1. Servikal Serklaj	29
2.8.2. Progestin Bileşikleri ile Profilaksi	30
2.9. Erken Doğum Tehdidinin Yönetimi	32
2.10. Tedavi	34
2.10.1. Yatak istirahati	34
2.10.4. Acil veya kurtarma serklajı	35
2.10.5. Servikal pesser	35
2.10.6. Tokoliz	35
3. MATERYAL METOD	41
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Erken doğum için risk faktörleri	10
Tablo 2: Gebelerin demografik ve obstetrik özellikleri.....	45
Tablo 3: Gebelerin gruplara göre sonografik (biyofiziksel) belirteçlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4: Gebelerin gruplara göre biyokimyasal belirteçlerin (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin ve Pentraxin) karşılaştırılması	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: 1990-2006 yılları arasında erken doğumun yüzdesi	5
Şekil 2: Preterm Eylem Fizyopatolojisi	10
Şekil 3: Erken doğum patogeneğinde hipotalamik pituiter adrenal (HPA) eksenin etkileşimi.....	12
Şekil 4: Erken doğum patolojisinde enfeksiyon ve inflamasyon etkisi	17
Şekil 5: Erken doğum patogeneğinde desidual hemorajinin rolü	18
Şekil 6: Uterin distansiyonun erken doğum patogeneğindeki rolü	19
Şekil 7: Servikal kanal uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı	22
Şekil 8: Normal uzunluktaki serviks kanalı	22
Şekil 9: Servikte hunileşme	23
Şekil 10: İnternal os hizasında veya fitik kesesinin (funnel) içinde gözlenen hiperekojen birikinti(sludge)	23
Şekil 11: Uteroservikal açı ölçümü	24
Şekil 12: Normal gebelikte haftalara göre fibronektinin seviyesi (138)	26
Şekil 13: Gebelerin gruplara göre plazma e-Selektin düzeyleri (ortalama \pm %95 confidence interval, bar grafiğı).....	49
Şekil 14: Gebelerin gruplara göre plazma pentraxin-3 düzeyleri (ortalama \pm %95 confidence interval, bar grafiğı).....	49
Şekil 15: 34 gebelik haftasından önce doğum öngörüsünde plazma sE-elektin ve pentraxin-3 konsantrasyonlarının ROC curve analizi.....	50

KISALTMALAR LİSTESİ

EDT	: Erken Doğum Tehdidi
sICAM	: Soluble interselüler adezyon molekülü
sIVAM	: İntra vasküler adezyon molekülü
sE-SELECTİN	: Soluble e-selektin
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
CRP	: C reaktif protein
TNF	: Tümör nekrozis factor
VKİ	: Vücut kitle indeksi
İL	: İnterlökin
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
16-OH DHEA	: 16-hidroksi dehidroepiandrostedion
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
Cox-2	: Siklooksijenaz-2
PG	: Prostaglandin
MLCK	: Myozin hafif zincir kinaz
PGDH	: Prostaglandin dehidrogenaz
ER-alfa	: Östrojen reseptör alfa
TLR	: Toll-like reseptörlere bağlanması
COX-2	: Siklooksijenaz -2
MMP	: Matriks metalloproteaz
CCL-2	: Kemoatraktan ve Kemokin ligand -2

PAI-1	: Plazminojen inhibitörünün – 1
TF	: Doku faktörü
ECM	: Ekstraselüler matriks
uPA	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü
tPA	: Doku-tip plazminojen aktivatörü
CAPs	: Kontraksiyonla ilişkili proteinler
GRP	: Gastrin salgılayan peptid
UCA	: Uteroservikal açığı ölçümü
LUS	: Low uterin segment
FFN	: Fetal fibronektin
EMR	: Erken membrane rüptürü
IGF	: İnsülin-like growth factor
IGFBP	: İnsülin-like growth factor bağlayıcı protein
PAMG	: Plasental alfa-mikroglobulin-1
17-OHPC	: 17-hidroksiprogesteron kaproat
RDS	: Respiratuar distress sendromu
cAMP	: Cyclin adenzin monofosfat
FDA	: Food and Drug Administration
COX	: Siklooksijenaz
NO	: Nitrikoksit
PTX3	: Pentraxin 3

ÖZET

AMAÇ: Erken doğum tehdidi (EDT) olan gebelerde sVCAM-1, sICAM-1, sE-Selektin, pentraxin-3, myometriyal kalınlık, uteroservikal açı ve servikal uzunluğunun erken doğum öngörüsündeki yerini belirlemek.

MATERYAL-METOD: 2018-2019 tarihleri arasında erken doğum tehditi nedeniyle yatırılan 46 gebe çalışma grubunu, EDT bulguları olmayan 47 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Erken doğum tehdidi tanısı alan gebeler sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı: 34.gebelik haftasından önce doğuran 16 gebe 'gerçek erken doğum tehdidi grubu', 34.gebelik haftasından sonra doğuran 30 gebe ise 'yalancı erken doğum tehdidi grubu' olarak adlandırıldı. Belirtilen biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerin erken doğum öngörüsündeki etkinlikleri değerlendirildi.

BULGULAR: Gerçek EDT ve yalancı EDT gruplarının servikal uzunluk ölçümleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (20.6 ± 4.2 mm ve 17.3 ± 6.0 mm sırasıyla, $p > 0.05$). Ortalama myometrial kalınlık ölçümü gerçek EDT grubunda (9.3 ± 1.7 mm), yalancı EDT (8.5 ± 1.9 mm) ve kontrol grubuna göre (7.8 ± 2.1 mm) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.029$). s ICAM-1 ve sVCAM-1 ' in ortalama median değerleri EDT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). Pentraxin ' in median değeri gerçek EDT grubunda [0,374 (0,31-0,46) 331,3] ; yalancı EDT [0,30(0,25-0,36)] ve kontrol [0,29(0,27-0,35)] grubuna göre ($p = 0.005$) ve E-selektin ' in median değeri gerçek EDT grubunda [67,4(60,3-78,1)] ; yalancı EDT [59,6 (53,8-61,4) ve kontrol [55,4(52,6-64,4)] grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.005$).

SONUÇ: Erken doğum tehdidi olan ve servikal uzunluğu 25mm altında olan gebelerde serum PTX-3 ve sE-selektin düzeyleri 34 haftadan önce doğum yapacak gebelerin öngörüsünde yol gösterici olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Erken Doğum, sVCAM-1, SICAM-1

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the significance of sVCAM1, sICAM1, sE-Selectin, pentraxin-3, myometrial thickness, uterocervical angle and cervical length in the prediction of preterm birth in pregnant women with threatened preterm labor (PTL).

MATERIAL-METHOD: The study group consisted of 46 pregnant women hospitalized due to the PTL between 2018-2019 and 47 healthy pregnant women as the control group were included in the study. Pregnant women diagnosed as PTL were divided into two groups according to: 16 pregnant women who gave birth before 34th gestational age were called 'true preterm birth group' and 30 pregnant women delivered after 34th gestational age were called 'false preterm birth group'.

RESULTS: No significant difference was observed between the cervical length measurements of the true-PTL and false-PTL groups (20.6 ± 4.2 mm, 17.3 ± 6.0 mm; $p > 0.05$). The mean myometrial thickness was significantly higher in the true-PTL group (9.3 ± 1.7 mm) than the false-PTL (8.5 ± 1.9 mm) and control groups (7.8 ± 2.1 mm) ($p = 0.029$). The mean median values of sICAM1 and sVCAM1 were notably higher in PTL group than in control group ($p < 0.01$). Median value of pentraxin-3 and sE-selectin, respectively, in true-PTL group [0,374 (0,31-0,46) 331,3], [67.4 (60.3-78,1)] was found remarkably higher than false-PTL [0,30(0.25-0.36)] , [59.6 (53.8-61.4)] and control groups [55,4(52,6-64,4)] ($p=0.005$).

CONCLUSION: Serum PTX-3 and sE-selectin levels may be a guide in predicting of preterm birth before 34 weeks of gestation in pregnant women with a cervical length of less than 25mm.

KEY WORDS: Preterm birth, sVCAM-1, sICAM-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğuma neden olan uterin kasılmaları başlatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Erken doğum tehdidi, perinatoloji ve neonatolojiyi yakından ilgilendiren yaygın bir obstetrik problemdir. Dünya Sağlık Örgütü erken doğumu, gebeliğin 20. haftasından sonra ve 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğum olarak tanımlar (1). Erken doğum eylemi, düzenli uterus kasılmaları (>6/saat) ve buna eşlik eden servikal silinme (>%80) ve dilatasyonun (>3cm) saptanması ile konulur (2).

Dünya genelinde, preterm doğum oranı yaklaşık %11 iken (Avrupa'daki bazı bölgelerde %5 iken Afrika'da %18) her yıl yaklaşık 15 milyon yenidoğanın preterm doğduğu tahmin edilmektedir. EDT tanısı alan gebeler erken doğumu önlemek için tokolitik ajanlar ile tedavi edilişirler. Ancak randomize çalışmaları, tokolitik tedavinin eylemi ortalama yedi güne kadar erteleyebildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin bir düşüş sağlayamadığını göstermiştir (3). Preterm doğum, günümüzde anomalisi olmayan fetüsün geleceğini belirleyen en önemli etkidir. Preterm doğumlar için en önemli sorun öncelikle bu bebeklerin yaşatılabilmesi ve daha sonra da gelecekteki yaşam kaliteleridir, çünkü çoğunun fiziksel ve entelektüel gelişimleri zamanında doğan yaşatlarına göre geri kalmaktadır. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, erken doğum eylemini önceden tahmin etme ve preterm doğum oranlarında azalma sağlanamamıştır. Hatta gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma kaydedilmektedir. Bunun nedenleri arasında çoğul gebeliklerin artışı, obstetrik girişim sıklığında artış ve maternal yaşın ilerlemesi sayılabilir (1). Epidemiyolojik çalışmaları preterm doğumun, ilerleyen zamanda maternal kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, insülin direnci gibi vasküler endotelial hasar ile seyreden başka patolojik durumlar için de bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (4).

Artmış anjiyogenik ve inflamatuvar moleküllerin, anormal plasental fonksiyonlar, plasental infüzyon bozukluğu, iskemi ve obstetrik patolojik sürecin göstergesi olduğu düşünülmektedir (4). Gebelikte maternal endotelial hasar ve inflamasyonun intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preterm doğum, preeklampsi, eklampsi gibi durumlarla ilişkili

olduğu grlmştir (4). Vasküler endotelial disfonksiyonu ve hasarı ile ilgili olarak sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektinin artmış düzeylerinin, önemli bir gösterge olduğu ve preterm doğumun yanı sıra ilerleyen zamanda maternal kardiyovasküler patolojiler için de artmış riski gösterdiği bildirilmektedir. Özellikle sE-Selectinin endotel hasarı ve kardiyovasküler patolojiler için daha spesifik bir belirteç olabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (5).

Pentraxin-3 de humoral immunit ile ilgili bir akut faz reaktanıdır; endotelial hücreler, monositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanır. CRP (C reaktif protein) ve TNF (tümör nekrozis factor) ile aynı inflamatuvar molekül ailesine aittir. İNFLAMASYON, vasküler endotelial disfonksiyon ve hasarının belirteçlerinden sayılmaktadır. Pentraxin-3 düzeylerinin IUGR ve preeklampside yükseldiği gösterilmiştir (6).

İNFLAMASYON ve endotelial hasar sürecindeki etkinlikleri açısından sICAM, sIVAM, sE-Selektin ve pentraxin-3 n erken doğum tehdidi patogenezindeki etkilerini ortaya koymak ve erken doğum öngörüsündeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Preterm doğumla ilgili sorunların üstesinden gelmenin için en iyi yolu preterm doğumu önlemektir. Bunu sağlamak için gebelik öncesi ve erken gebelikte risk faktörleri tanımlanmalı ve mümkünse preterm doğumu önleyecek girişimlerde bulunulmalıdır. Gebelik sırasında preterm doğum öngörüsünde faydalı çeşitli parametreler tespit edilmiştir. Bunlar arasında, servikal uzunluk ve vajende fetal fibronektin düzeyi ölçümü en bilinenleridir (7). Son zamanlarda anterior uteroservikal aı adı verilen yeni bir parametrenin faydalı olabileceği iddia edilmiştir (8). İkinci trimesterde yapılan uteoservikal aı ölçümünün tekiz gebeliklerde preterm doğumu öngörmede faydalı olduğu tespit edilmiştir (9). Bu parametrenin ikiz gebeliklerde de preterm doğumu öngörüde faydalı bulunmuştur (10). Ancak kısa serviksli gebe kadınlarda preterm doğumu öngörmede başarısız olarak değerlendirilmiştir (11).

Anterior uteroservikal aı dışında, myometrium kalınlığının da preterm doğum eylemini öngörmede kullanılabileceğini düşündük. Servikal dilatasyon ve efasmandan önce gittikçe artan şiddette ve ağrılı uterin kontraksiyonların olduğu düşünülürse, preterm doğum riski olan gebelerde uterus myometryum aktivitesinin değerlendirilmesinin preterm eylemi erken safhada yakalayabileceği ve etkin bir

müdahaleye imkan sağlayabileceği öngörülebilir. Myometriyumun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, preterm eylemi teşhisini doğrulamada ve hastanın preterm eyleme girme ihtimalini değerlendirmede henüz rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak literatürde bu konuyla ilgili çalışmalara rastlanmaktadır. Gebelik boyunca, ikiz gebeliklerde, PPROM olgularında, travayda ve postpartum dönemde myometrial değişikliği inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Biz de erken doğum tehdidi ön tanılı hastalarda başvuru anında servikal uzunluğu, uteroservikal açı ve fundal myometrium kalınlığını ölçerek preterm doğum olasılığını ve preterm doğumun gerçekleşeceği süreyi en iyi hangi parametrenin öngörebileceğini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erken Doğum Eyleminin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü erken doğumu, gebeliğin 20. haftasından sonra ve 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlar (12). The Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (GAPPS) erken doğumu 16 hafta 0 gün ile 38 hafta 6 gün (112-272 gün) arasındaki doğumlar (canlı doğum, ölü doğum ve gebelik sonlandırmaları da dahil olmak üzere) olarak tanımlamaktadır (13). Bu tarifin altında yatan mantık, 37 ile 39 gebelik haftası arasındaki doğumlarda da neonatal morbiditede artışın gözlenmesi ve 16 ile 22 gebelik haftaları arasında gerçekleşen spontan abortus ile erken doğum nedenlerinin benzer olmasıdır (14,15). 2005 yılından bu yana erken doğumlar da kendi içerisinde gestasyonel yaşa göre 34 haftadan küçük olanlar “erken preterm”, 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında olanlar “geç preterm” olarak tanımlanan alt gruplara bölünmüştür (16).

2.2. Erken Doğumun Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde, preterm doğum oranı yaklaşık %11 iken (Avrupa'daki bazı bölgelerde %5 iken Afrika'da %18) her yıl yaklaşık 15 milyon yenidoğanın preterm doğduğu tahmin edilmektedir. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde doğumların % 11.4'ü 37 haftadan, % 8'i 34 haftadan, % 1.9'u ise 32 haftadan önce meydana gelmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinden dolayı çoğul gebeliklerde artış, bazı ülkelerde artmış preterm doğum prevalansı için bir neden oluşturmaktadır (17).

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, erken doğum eylemini önceden tahmin etme ve preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir. Hatta gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma izlenmektedir. Bunun nedenleri arasında çoğul gebeliklerin artışı, obstetrik girişim sıklığında artış ve gestasyonel yaşın ilerlemesi sayılabilir (1),(18). Türkiye'de ise 2010 yılında erken doğum oranı %11.97 olarak raporlanmıştır (17)



Şekil 1: 1990-2006 yılları arasında erken doğumun yüzdesi

2.3. Morbidite-mortalite

Tüm doğumların %5-18 gibi önemli bir oranını teşkil eden preterm doğumlar, perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olup, konjenital anomalisi olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75'inden sorumludur.

Yenidoğanda mortalite riski, gestasyonel yaş arttıkça azalır. Yenidoğan ölüm riski, preterm doğumun nedeni ile ilişkilidir (19). Erken doğum, pnömoniden sonra beş yaşından küçük çocuklarda en sık rastlanan ölüm nedenidir. Erken doğum bebeklerde ve çocuklarda kısa ve uzun vadeli morbiditenin de önemli bir belirleyicisidir (20). Serebral palsi, öğrenme güçlüğü, görme bozuklukları gibi uzun süreli sekellere de neden olmaktadır (19). 34. gebelik haftası dolmadan önce gerçekleşen doğumlar bu açıdan çok daha fazla risklidir. 2016 yılında dünyada meydana gelen 2.6 milyon ölümün %35'inden erken doğumların sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. 34. gebelik haftasından önce meydana gelen erken doğumlarda bebek ölümleri ve sekeller anlamlı olarak artmaktadır (21). Bir başka deyişle bebek ölümleri ve sekeller 34. gebelik haftası altında doğan bebeklere göre, 34-37 hf arasında doğan bebeklerde, günümüzdeki tıbbi ve teknolojik gelişmeler doğrultusunda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerine erişim gibi faktörlerle daha az görülmektedirler. 34.haftadan sonra gerçekleşen erken doğumların %14'ü yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duymaktadırlar. 33.gebelik haftasından önce doğanların ise yenidoğan yoğun bakıma ihtiyaç duyma oranı %90 'dır (22).

Preterm doğumda organ immatüritesine bağlı en önemli mortalite ve morbidite sebepleri; Respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, patent ductus arteriosus, nekrotizan enterokolit, hiperbillurubinemi, intraventriküler hemoraji, retinopati, neonatal sepsistir (23).

2.4. Risk faktörleri

Preterm doğumlar, iki geniş kategoriye ayrılmıştır: spontan veya endike (24).

Endike preterm doğumlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğumların %25'ini oluşturur, anne için fetus için veya her ikisi için devam ettirildiği takdirde kabul edilemez risk oluşturacak olan tıbbi ve obstetrik koşullarda yapılır. Endike preterm doğumda en sık tanılar: preeklamsi (%40), fetal distress (%25), intrauterin büyüme kısıtlılığı (%10), dekolman plasenta (%7)'dur (25).

Spontan preterm doğumlar, preterm eylem, preterm membran rüptürü, servikal yetmezlik veya amniyonit gibi kendisiyle ilişkili tanıları izler. Açık bir maternal veya fetal hastalık yokken doğum eylemi başlar. Spontan preterm doğum ile ilişkili risk faktörleri genital yol enfeksiyonları, beyaz olmayan ırk, çoğul gebelik, ikinci üç ayda kanama, düşük gebelik öncesi ağırlık ve önceki preterm doğum öyküsünü içerir (26). Preterm doğumların %75'i spontandır (27).

Doğum eylemi, myometriyum kasılmasında artma, servikal değişiklikler ve desidual/ membranlarda aktivasyon sonucunda gerçekleşir (28). Mekanizmaların normal zamanında ve fizyolojik olarak aktivasyonu sonucunda miadında doğum gerçekleşir. Zamanından önce patolojik aktivasyonu ise erken doğuma yol açar. Mekanizmaların aktivasyonu senkronize değilse, servikal değişikliklerin, patolojik uterus kasılmalarının veya erken membran rüptürünün ön planda olduğu farklı klinik tabloları ortaya çıkarır (29). Erken doğum pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir sendrom olarak değerlendirilmelidir. İntrauterin enfeksiyon, intrauterin infamasyon, desidual kanama, iskemi, anormal allograft reaksiyonu, maternal/fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu, uterin gerilme ve servikal yetmezlik erken doğuma yol açan patolojik faktörler olarak değerlendirilebilir (30). Doğum mekanizmalarını uyaran patolojik faktörler, tek başına veya bir arada belirli bir eşik değeri aşarak doğum eyleminin başlamasına yol açarlar. Erken doğumların bir kısmında ve özellikle de 32

hafta üzerinde olanlarda, patolojik faktörlerden bağımsız olarak, normal doğum mekanizmalarının zamanından önce aktivasyonu söz konusudur.

Demografik, klinik ve çevresel faktörler erken doğum riskini artırır. Ancak erken doğum olgularının %50'sinde herhangi bir risk faktörü belirlenemez (31).

2.4.1. Demografik ve Davranışsal Faktörler

Siyah ırkta erken doğum riski beyaz ırka kıyasla 1.2 kat daha fazladır (32). Düşük sosyoekonomik seviye, genç veya ileri anne yaşı erken doğum riskini artırır (33). Gebelikte az veya aşırı kilo alımı, sigara kullanımı, aşırı fiziksel aktivite erken doğum riskini artıran faktörlerdir (34) ,(35). Maternal stres, depresyon, anksiyete, gebelikte emasyonel, fiziksel veya seksüel kötü kullanım da erken doğum ile ilişkilidir (36), (37). Fizyolojik olgunlaşmamışlık ve sosyoekonomik faktörler, ergen annelerde erken doğum riskini artırırken, ileri yaş annelerde de kronik hastalıklar ve obezite erken doğum riskini artırır (38). Sigara kullanımı; erken doğum arasında doz bağımlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki; dekolman plasenta, plasenta previa, erken membran rüptürü ve intrauterin büyüme kısıtlaması gibi sigaraya bağlı gebelik komplikasyon oranlarının artması ile açıklanabilir. Sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını upregülasyon yoluyla artırarak, myometriumun oksitosine duyarlılığında artışa neden olup erken riskini arttırdığı bildirilmiştir (39). Maternal madde kullanımı, erken doğum riskini artırır, ancak maddeye atfedilebilen riski, bu hastalarda sık görülen diğer risk faktörlerinden ayırmak zordur (39). Kokain, en sık saptanan maddedir ve erken doğum tehditi olan kadınların yaklaşık yüzde 60'ında pozitif toksikoloji testleri ile tespit edildi. Alkol ve toluen, erken doğum riskinde artışla ilişkili ek maddelerdir (40). Gebelikte yetersiz maternal beslenmenin, erken doğum riskini artırabileceğine dair kanıtlar vardır (41). Gebelik öncesi düşük maternal ağırlık (vücut kitle indeksi (VKİ) < 19.8 kg/m²), artmış erken doğum riski ile ilişkili bulunmuştur (42). Beslenme yetersizliği sonucu gelişen maternal folat eksikliğinin, özellikle üçüncü trimesterde geliştiğinde erken doğum ve doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir (43). Ayrıca kilolu ve obez gebelerin daha yüksek erken doğum oranlarına sahip olduğu bulunmuştur.

2.4.2. Maternal Medikal Kondisyonlar

-Erken Doğum Öyküsü: Erken doğum için majör risk faktörüdür. Erken doğumun tekrarlama sıklığı, bir tane erken doğum hikayesi olan kadında %15-30

artmakta iken, iki tane erken doğum hikayesi olanda risk daha da artmaktadır (44). %70 hastada, önceki erken doğumun gebelik yaşının 2 haftası içinde doğum meydana gelir (45). Erken doğum gerçekleşen gebelik ile mevcut gebelik arasında term doğum yoksa ve multiple erken doğum hikayesi varsa risk daha da yükselir (46). Ayrıca cerrahi uterin tahliye öyküsü olan kadınların, tahliye öyküsü olmayan kadınlara göre sonraki gebeliklerinde erken doğum riskinde artış izlenmiş olmasına rağmen; medikal uterin tahliye hikayesi olan kadınlarda erken doğum riskinde artış izlenmemiştir (47).

-Düşük Tehditi: Erken gebelikte vajinal kanama sıklıkla desidual hemoraji kaynaklıdır ve erken doğum riskinde artışla ilişkilidir (48). İlk trimesterde olan vajinal kanamalar aynı zamanda erken membran rüptürü, dekolman plasenta, ağır preeklampsi riskinde de artışa sebep olmaktadır (48).

-Gebelikler arası süre: 18 aydan daha kısa ve 59 aydan daha uzun gebelikler arası sürenin, hem preterm doğum hem de gebelik haftasına göre küçük bebek doğurma riskinde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (49) .

2.4.3. Genetik Faktörler

Erken doğum öyküsü, erken doğum üzerine etkili en önemli risk faktörüdür ve yaklaşık 5-8 kat riski artırır (50). Bir, iki ve üç erken doğumdan sonraki gebelikler için erken doğum oranları sırasıyla %14-22, %28-42 ve %67'ye yükselir (51), (52). Önceki doğumları 20 ile 31 gebelik haftaları arasında gerçekleşen gebelerin yaklaşık %30'u 37 gebelik haftasından önce, %10'u da 20 ile 32 gebelik haftaları arasında doğurur (53). Annenin yakın akrabalarında erken doğum öyküsü olması riski artırır ve tek yumurta ikizlerinde de doğum süreleri açısından benzerlikler vardır (54), (55) .

2.4.4. Servikal ve Uterin Faktörler

Konjenital müllerian anomaliler erken doğum riskini artırır, erken doğumların yaklaşık %3-16'sında yapısal müller anomalileri mevcuttur (33). Unicornuate, uterus didelphis ve bicornuate anomalilerde erken doğum oranları %18-80, uterus septum da ise %4-17 oranlarında bildirilmektedir (56). Serviks, proteoglikan matriks içine gömülmüş kollegen liflerden ve az oranda düz kas liferi (%10) ve fibroblastlardan oluşmuştur (57). Doğum esnasında serviksde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler serviksi yumuşatır, kısaltır ve açar. Serviksin yapısında meydana gelen değişiklikler; kollegen

miktarında azalma, prostoglandin, proinflamatuvar sitokinler, lökosit, adezyon mollekülleri ve nitrik oksit sentetaz üretiminde artıştır (57). Servikal yetmezlik tanısı, serviksin yapısal zayıflığına bağlı, 12-20 gebelik haftaları arasında ağrısız spontan servikal dilatasyon ve düşük öyküsü ile konulur. Serviks medikal veya cerrahi girişimler ile de zarar görerek, erken doğum riskinde artışa neden olabilir. Dilatasyon küretaj öyküsü, serviks lezyonları nedeniyle uygulanan (LEEP, konizasyon vb) operasyonlar, intrauterin dönemde diethylstilbestrola (DES) maruz kalmak servikal yetmezlik ve erken doğuma yol açabilir (33).

2.4.5. Uterusun aşırı Gerilmesi

Polihidramnios ve çoğul gebelikler uterusda aşırı gerilmeye neden olarak erken doğuma yol açabilir. Normal koşullarda fetus ve plasentanın büyümesine karşın intramaniyotik basınç gebelik boyunca nisbeten sabit düzeyde kalır (58). Ancak myometriyal gerilme, myometriyumda kontraktiletiyi, prostoglandin sentezini, oksitosin resöptör ekspresyonunu, gap junksion proteinlerini artırır ve servikal biyokimyasal değişiklikleri uyarabilir (59). Dolayısıyla uterusun aşırı gerildiği koşullarda erken doğum ve erken membran rütürü riskleri artar (33).

2.4.6. Enfeksiyonlar

Doğumda gerçekleşen servikal değişiklikler, membran rütürü ve myometriyumun kasılması inflamatuvar yolların aktivasyonu ile yakından ilişkilidir (60). Spontan erken doğum ile enflamasyon arasındaki bağlantı belirgin olarak ortaya konmuş ve en azından %40'ında intrauterin enfeksiyon gösterilmiştir (60). Vaginadaki bakteriyel kolonizasyon ve ekstragenital maternal enfeksiyonlar erken doğum riskini artıran faktörlerdir (33).

Enfeksiyon ilişkili erken doğumların patogenezi baktığımız zaman inflamatuvar yanıt yollarını görmekteyiz. Bakterinin lipopolisakkarit duvarı ya da ürettiği sitokin sonucu başlayan immün yanıt ve interlökin 1 β üretimi; IL-6/8 ve TNF-alfa üretimine, lökositlerin proliferasyon, migrasyon ve aktivasyonuna, ekstraselüler matris modifikasyonlarına, mitojenik ve sitotoksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (61). Aynı zamanda başlayan prostaglandin üretimi myometrial sessizliğin bozulmasına ve servikal olgunlaşmaya yol açarak erken doğum eylemine sebep olur (62).

2.4.7. Diğer

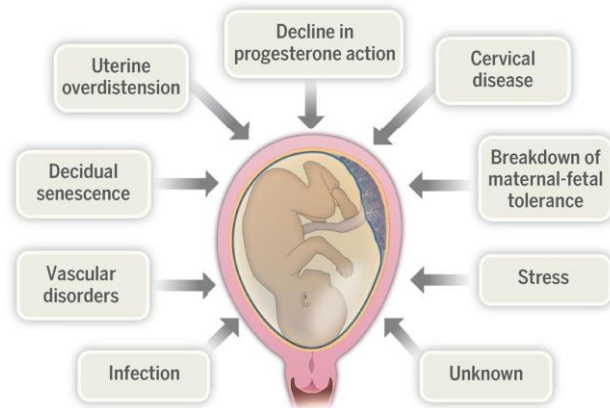
Vajinal kanama öyküsü, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, anemi gibi maternal hastalıklar, gebelikler arasında 6 aydan daha kısa süre olması da erken doğum riskini artıran faktörlerdir (63).

Tablo 1: Erken doğum için risk faktörleri

Maternal demografik faktörler	Gebelik ile ilişkili faktörler	Medikal özgeçmiş
Düşük sosyoekonomik düzey	Çoğul gebelik	Erken doğum hikayesi*
Anksiyete, stres, depresyon	Polihidroamniyoz	Uterin anomaliler
İş ile ilgili faktörler (postür, makine kullanımı)	Preterm EMR	Servikal cerrahi
Madde bağımlılığı	Kısa serviks	İkinci trimester abort öyküsü
Sigara kullanımı	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar	Sistemik hastalıklar
Maternal yaş (<18, >40)	Plasenta previa	Bakteriüri
Siyah ırk	Plasenta dekolmanı	Periodontal hastalık
Kötü beslenme ve düşük VKİ	Vajinal kanama	Maternal birinci derece yakınlarda erken doğum hikayesi
Yetersiz prenatal bakım	Fetal anomali	
Anemi	Fetal büyüme geriliği	
Çevresel faktörler (aşırı sıcak, hava kirliliği)	Fetal ölüm	
	Gebelikte abdominal cerrahi	

*Sonraki gebelikte riski en çok arttıran risk faktörü

2.5.Patogenez



Şekil 2: Preterm Eylem Fizyopatolojisi (64)

Doğum eylemi; myometriyum kasılmasında artma, servikal değişiklikler ve desidual/membranlarda aktivasyon sonucunda gerçekleşir (28). Bu mekanizmaların zamanından önce ve senkronize olmayan şekilde aktive olmaları erken doğuma yol

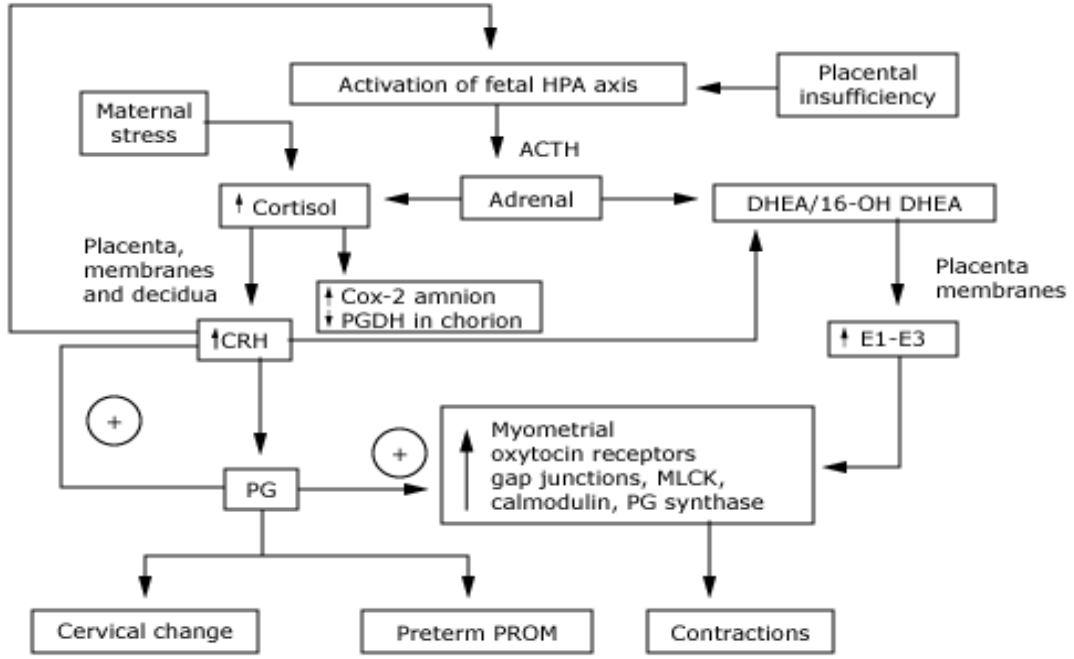
açar. Erken doğum eylemi, bir çok etiyojisi olan patolojik bir durumdur. Bu nedenle, erken doğum eylemine yol açan patojenik süreçler ve önleyici müdahalelerin geliştirilmesi obstetrik araştırmaların ana hedefi olmuştur ve bu çalışmalar göstermektedir ki; birçok patojenik süreç, erken doğum ile sonuçlanan ortak bir yolak ile son bulur. Başlıca patojenik süreçler:

- Maternal veya fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksın erken aktivasyonu (Maternal-Fetal Stres)
- Abartılı inflamatuvar cevap / enfeksiyon
- Desidual hemoraji
- Patolojik uterin distansiyon

Doğum mekanizmalarını uyaran patolojik faktörler, tek başına veya bir arada belirli bir eşik değeri aşarak doğum eyleminin başlamasına yol açarlar. Erken doğumların bir kısmında özellikle de 32 hafta üzerinde olanlarda, patolojik faktörlerden bağımsız olarak, normal doğum mekanizmalarının zamanından önce aktivasyonu söz konusudur.

2.5.1. Maternal –Fetal Stres

Stres, maternal ve fetal birçok fizyolojik olaydan sorumlu olumsuz bir koşuldur. Maternal fiziksel ve psikolojik stresler maternal HPA aksını aktive edip, erken doğuma sebep olabilirler (65). Prematür- Fetal HPA aktivasyonu, uteroplental vaskülopatiden kaynaklanabilir (66). Travma sonrası stres bozukluğu olan ya da gebeliğin başında depresif belirtileri olan kadınlarda erken doğum riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (67).



Şekil 3: Erken doğum patogeneğinde hipotalamik pitüiter adrenal (HPA) ekseninin etkileşimi

HPA: hypothalamus-pituitary-adrenal; ACTH: Adrenocorticotropik hormone 16-OH; DHEA: 16-hydroxydehydroepiandrosterone; E1 - E3: estrogen, estradiol, estrone; CRH: Corticotropin releasing hormone; Cox-2: Cyclooxygenase 2; PG: Prostaglandin; MLCK: Myosin light chain kinase; PROM: Premature rupture of membranes; PGDH: Hydroxyprostaglandin dehydrogenase

Spontan erken doğuma neden olduğu düşünülen mekanizmalar:

- 1) CRH salınımının artması
- 2) Plazental östrojenik bileşiklerin ve fetal ACTH salınımının artması

Kortikotropin Releasing Hormon (CRH): CRH hipotalamustan eksprese edilir ancak gebelikte plasentadan, koryonik trofoblast, amniokoryon ve desidual hücrelerden de eksprese edilir. Son trimesterde plasental kökenli kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeylerinin maternal serumdaki artışları belirgindir. Bu hormon, adrenokortikotropik (ACTH) ile birlikte fetal ve erişkin adrenal steroid üretiminde sorumludur. Yani adrenalde kortizol salınmasını sağlar. Yükselen maternal ve fetal kortizol düzeyleri de pozitif feedback ile plasental CRH düzeyini artırır. Bu CRH da maternal östriolü artırmak için adrenal dehidroepiandesteron sülfat (DHEA-S) biyosentezini uyarır. CRH ayrıca prostaglandin üretimini amnion, koryon ve desidua da

artırır. Buna karşılık, prostaglandinler plasentadan CRH salınımını uyarır. Bu da CRH için ikinci pozitif feed back mekanizmasını oluşturur (68). Ayrıca CRH'nın myometrial aktiviteyi de doğrudan artırdığı düşünülmektedir (69). Bir çok çalışma spontan erken doğumun maternal CRH'nın erken yükselişi ile ilgili olduğunu ve CRH tespitinin erken doğum değerlendirmesinde yararlı bir biyolojik belirteç olabileceğini ortaya koymuştur (70). Ancak gebelerde CRH ölçümünün duyarlılığının düşük olması, etnik gruplar arasındaki CRH farklılığı ve plasental CRH'nın dolaşıma girmesinden dolayı CRH ölçümü değil, maternal kandaki CRH yükselmesi daha doğru bir belirteç olabilir (71).

Östradiol: Preterm doğum yapacak kadınlarda serum östradiol seviyelerinin erken yükseldiği saptanmıştır (72). Fetal ACTH salgısının artması, myometrium aktivasyonu ile birlikte doğum başlamasını sağlayan plasental östrojenik bileşiklerin ve prostaglandinlerin üretimini uyarır (73). Fetal hipofizde ACTH sekresyonu, ayrıca fetal karaciğerde 16-hidroksi DHEA-S'ye dönüştürülen dihidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) adrenal sentezini uyarır. Plasenta bu androjen öncüllerini östrojen reseptör-alfa (ER-alfa) varlığında, ' gap junction ' oluşumunu artırarak myometriumu aktive eden (E1), östrodiol (E2) ve östriole (E3) dönüştürür (74). Uteroplental iskemi, prematür fetal HPA aktivasyonuna sebep olan fetal stres faktörüdür. Bu durum erken doğum ile maternal psikolojik strese daha çok korelasyon gösterir. Uteroplental vasküler hasar, kanama, fetal vasküler bozulma ya da maternal spiral arterler fizyolojisinde bozulma; erken doğum riskine artışa sebep olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (75). Ayrıca şiddetli preeklampsi ile erken doğum riskinde 3 kat artış olduğu gösterilmiştir (76).

2.5.2. İnflamasyon ve Enfeksiyon

Erken membran rüptürü olmayan gebeliklerde, erken doğumun nedeni olarak enfeksiyon ilgi odağı haline gelmiştir. Enfeksiyon; sistemik olarak ya da genitoüriner sistem yoluyla, klinik ya da subklinik olarak erken doğum riskini artırabilir.

Normal devam eden gebeliklerde, gebe olmayan kadınlara göre vajinal mikrobiyomdaki bakteri çeşitliliği ya da sayısı azalmasına rağmen, laktobasil türlerinin baskınlığı görülmektedir. Gebelikte anormal vajinal florası olan kadınlarda erken doğum riski %75 daha fazla bulunmuştur (77). Bazı mikroorganizmalar, örneğin *Gardnerella vaginalis*, *Fuzobakteriyum*, *Mikoplazma hominis*, *Üreoplazma ureolitikum*

preterm eylemdeki kadınların amniotik sıvılarında diğerlerinden daha sık saptanmıştır (78). Ancak diğer risk faktörü bulunmayan gebelerde bakteriyel vaginosis tedavisi erken doğum riskini azaltmamaktadır (79). Benzer şekilde periodontal hastalıklar da erken doğum riskini tetikleyebilir(80) . Ancak bu hastalıkların tedavisinin erken doğum riskini azalttığına dair kesinlik yoktur (81). Bununla birlikte, periodontal tedavinin olası faydalı etkilerinin, başlama zamanına ve tedavinin başarısına bağlı olabileceği unutulmamalıdır (82).

Güncel veriler üreme sisteminin mikrobiyal invazyonunun enfeksiyon nedeni preterm doğumu indüklemeye yeterli olduğunu öne sürmektedir. Ancak, mikroorganizmalar preterm eyleme giren her kadının amniotik sıvısında izlenmemiş ve gerçekte, yalnızca %10-40 'ında pozitif kültürler saptanmıştır (83). Amniotik sıvıda mikroorganizma saptanması durumunda koryoamnionit ve erken membran rüptürü gelişme riski fazla olmasına rağmen, mikroorganizmaların seçilemediği enflamasyon durumu da fetal inflamatuvar cevap oluşturan bir risk faktörüdür (84), (85). Hem klinik hem de subklinik koryoamnionit erken doğumlarda, term doğum yapanlara göre daha yaygındır ve 30. Gebelik haftasından önce gerçekleşen erken doğumların %50 sinde görülür (86).

-İntrauterin Enfeksiyon Kaynakları: Bakteriler intrauterin dokuya 3 şekilde ulaşabilirler:

- 1) Transplazental transfer
- 2) Peritoneal kaviteden retrograd akım yoluyla fallop tüpleri aracılığıyla
- 3) Vajina ve serviksten asendan enfeksiyon olarak (en yaygın olanı)

Goncalves ve arkadaşları; intrauterin enfeksiyonun invazyon derecesine göre 4 evreye ayırmışlardır (87):

- Evre 1: bakteriyel vajinosis
- Evre 2: desidual enfeksiyon
- Evre 3: amniotik enfeksiyon
- Evre 4: sistemik enfeksiyon

Beklenildiği gibi evre ilerledikçe preterm doğum oranları ve neonatal mortalite artmaktadır. Ayrıca preterm eylem ne kadar erken başlamışsa, bir enfeksiyon saptama olasılığı o kadar yüksektir (88).

-Erken Doğumla İlişkili Mikroorganizmalar: Bakteriler inflamatuvar yanıtı indükleyerek, erken doğum patofizyolojisinde rol oynadığı gibi, bazı organizmalar erken doğumda doğrudan etkilidir. Örneğin; pseudomonos, stafilokoklar, streptokoklar, bacteriodes ve enterobakter; proteaz, elastaz, kollejenaz üreterek fetal membranların yıkımına sebep olurlar (89). Ayrıca prostaglandin sentezinde rol oynayan fosfolipaz A2 üreterek ve endotoksinleri ile uterin kontraksiyonları stimüle edip, erken doğuma sebep olabilirler (90).

Erken doğum eylemindeki kadınların amniotik sıvısında bazı mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Örneğin; gardnella vajinalis, fuzobakteriyum, mikoplazma hominis, üreoplazma ürolitikum. Bu bakterilerin erken doğum eylemine daha sık sebep olduğu düşünülse de, diğer taraftan Fuzobakterium gibi dokular içine iyi saklanabilen bakterilerin servikal dilatasyonun ardından membrana doğrudan ulaşmaları da sebep sayılabilmektedir. Miad ve preterm mikrobiyomun karmaşıklığını anlamada ve subklinik enfeksiyona neden olabilen mikrop popülasyonunun tanımlanmasında metagenomik alanındaki uygulamalar umut vaat etmektedir. Metagenomik araçlar kullanılarak yapılan birkaç çalışmada, amniotik sıvıda kültürden bağımsız yöntemlerle tespit edilen bakterilerin 2/3 'ü kültürde izole edilememiştir (91).

-İntrauterin İnflamatuvar Cevap: Başlangıç inflamatuvar cevap, bakteriyel toksinler tarafından oluşturulur. Bu cevaba plasentadaki trofoblast hücrelerinde, servikal epitelde ve sabit ve invazyon yapan lökositler üzerinde bulunan Toll-Like reseptörler aracılık eder (92). Bu toll-like reseptörler, patojen ilişkili reseptörleri tanımlamak için özelleşmiş bir aileyi temsil ederler(93). Bakteriyel lipopolisakkarit gibi ligandların; desidial, amnion-koryon, servikal ve plasental hücrelerdeki ve yerleşik lökositlerdeki toll-like reseptörlere bağlanması (TLR) transkripsiyon faktörü NF kappaB 'yi indükler ve bu da duyarlı bireylerde inflamatuvar yanıtı tetikler (94). Lipopolisakkaritler ve TLR aracılı yanıt ile bakteriler tarafından salgılanan diğer toksinler immun sistem hücrelerini toplar ve hem maternal hem fetal inflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) salınımını indükler.IL-1 beta; IL6, IL8, TNF alfa 'nın sentezinin artmasında da tetikleyici rol oynar. Ayrıca bu sitokinler, koryonda prostaglandin metabolize edici enzimi, 15-

hidroksiprostaglandin dehidrogenazı inhibe ederken, amnion ve desidua siklooksijenaz -2 (COX-2) ekspresyonunu indükleyerek prostaglandin üretimini artırır (95).Prostaglandinler servikal olgunlaşmayı sağlarlarken, sitokinler diğer taraftan lökotrien ve endotelin üretimini artırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar (96). Ayrıca IL-1 beta ve / veya TNF, amniokoryon, desidua ve serviks içindeki çeşitli matriks metalloproteazların (MMP) ekspresyonunu artırmak, fetal membranların ve serviksin hücre dışı matriksini bozmak için doğrudan etkilidir. MMP ailesi normal dokunun yeniden yapılanması ve kollajen yıkımıyla ilişkilidir. Preterm erken membran rüptürü gelişen gebeliklerde amnion sıvısında MMP oranları yüksek bulunmuştur (97). Asemptomatik 6270 gebede yapılan bir araştırmada, 24.-34. gebelik haftalarında artmış servikovajinal ve amniyotik sıvı IL-6 seviyeleri ile erken doğum öngörülmüştür (98), (99).

-Sitokinlerin Kaynağı: Enfeksiyon sebebiyle oluşan inflamasyon durumunda; invazyon yapan ve yerleşik lökositler sitokinlerin büyük çoğunluğunun üretiminden sorumludur. Enfeksiyonla beraber lökositler doğum sırasında serviks, alt uterin segment, membranları infiltre eder. Bu nedenle invazyon yapan lökositler erken doğum eylemindeki sitokinlerin ana kaynağı olabilir.

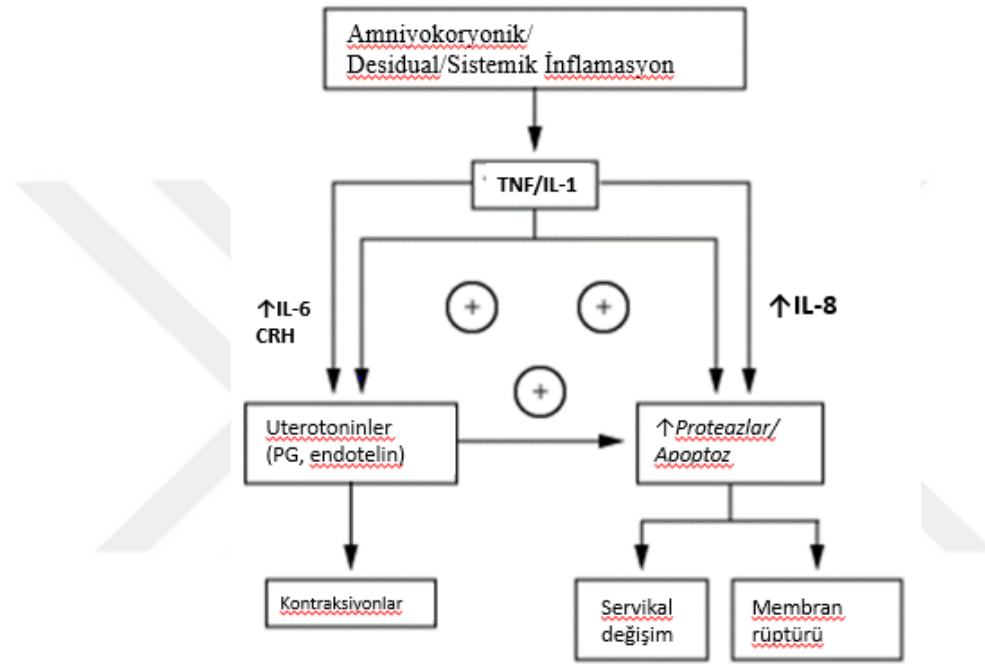
Miadında doğuran uterusta invazyon yapan hücrelerin ve parenkimal hücrelerin sitokin ürettiği gösterilmiştir. Serviste glandular hücreler ve yüzeyel epitel hücreleri IL-6, IL-8, TNF alfa üretiyor gibi gözükmele birlikte, IL-8 'in servikal dilatasyonda kritik önemi olduğu ve hem servikal epitel hücreleri hem de stromal hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir.

Desidual hücrelerden salınan IL-1 oranı yüksektir. Kent; radyoaktif işaretli IL-1'in membranlardan invivo transferinin ihmal edilecek boyutta olduğunu göstermiştir (100). Amniotik sıvıdaki IL-1 daha çok yeni aktifleşen hücrelerden insitu olarak sentezlenmektedir (101).

Spesifik kemokinlerin fetal membranlarda sentezlenmesiyle lökosit infiltrasyonu düzenlenir. Güçlü kemoatraktan ve kemokin ligand -2 (CCL-2) olarak tanımlanan monosit makrofaj aktivatörü monosit kemotaktik protein-1'in amniotik sıvıdaki konsantrasyonu preterm eylemde, miad eyleme göre daha fazladır (102). MCP-1

plasenta ve membranların fetal lökosit infiltrasyonunu başlatıyor olabilir. Bunun üretilmesi intraamniotik enfeksiyon ve inflamasyon için belirteç gibi davranabilir.

Bütün bunlara ek olarak, psikolojik stresin, iltihaplanma süreçlerinin kontrol mekanizmalarını bozup dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri arttırarak, abartılı inflamatuvar yanıtlara neden olabileceğine dair kanıtlar gösterilmiştir (103).



Şekil 4: Erken doğum patolojisinde enfeksiyon ve inflamasyon etkisi (104)

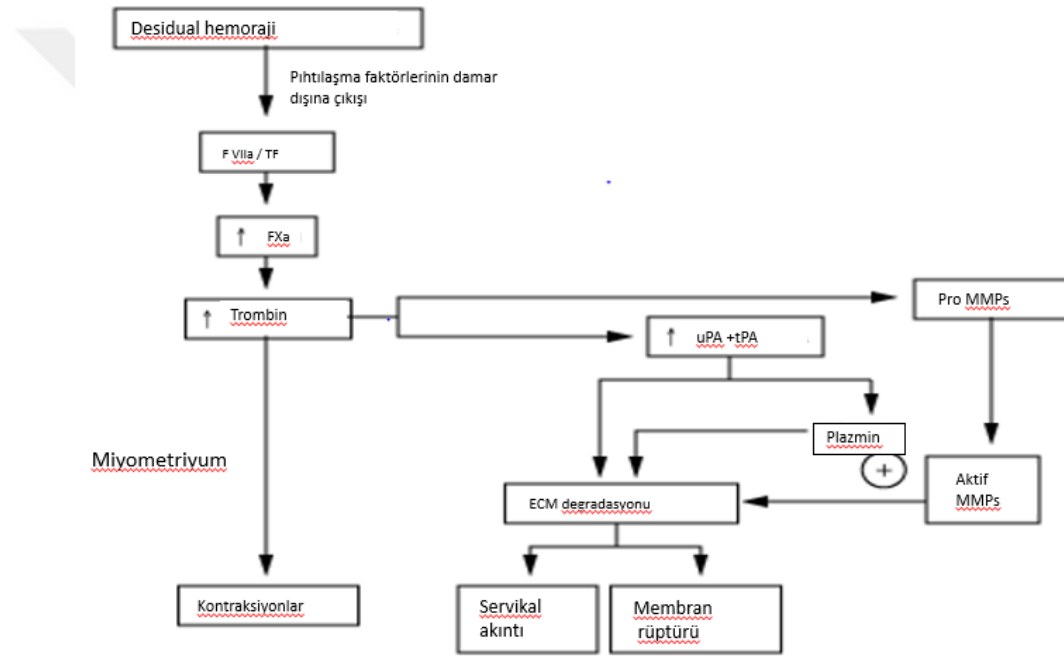
PG: Prostaglandin

2.5.3. Desidual Kanama

Desidual hemoraji (plasental ayrılma) klinikte iki şekilde kendini gösterir: vajinal kanama ve retroplasental hematoma. Bu iki durumda da erken doğum riski ve erken membran rüptürü riski artmaktadır (91). Desidual kan damarlarındaki hasardan kaynaklanan desidual hemorajide, trombin hasar bölgesine gelir ve önce primer etkisi olan fibrinolizi inhibe etmek için tip-1 plazminojen inhibitörünün (PAI-1) oluşumunu indükler, ardından fibrinolitik sistemin elementlerini indükler. Laboratuvar çalışmalarında; koagülasyon sırasında oluşan az miktarda trombin bile uterin kontraktilitenin amplitüdünü ve sıklığını artırmaktadır. Trombin desidual hücrelerde progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederek, progesterin çekilmesini başlatır.

Bu da vajinal kanaması olan kadınlarda erken doğumu açıklayan mekanizma olabilir. İkinci trimesterde genetik amniosentez yapılan kadınlarla yapılan çalışmada, erken doğuran gebelerin amnion sıvısında trombin-antitrombin kompleksi seviyeleri anlamlı bir şekilde fazla bulundu (105).

Ayrıca, tromboza inflamatuvar bir süreç eşlik edebilir (106). Proteomik çalışmalar, proteazların ve serbest hemoglobin zincirlerinin; doğuştan gelen bağışıklığı ve inflamatuvar süreci güçlendiren, EDT'ye yol açan bir ileri besleme mekanizmasını harekete geçirdiğini ortaya koymuştur. Bunda IL-8'in de nötrofilleri arttırarak etkin olduğu gösterilmiştir (107).



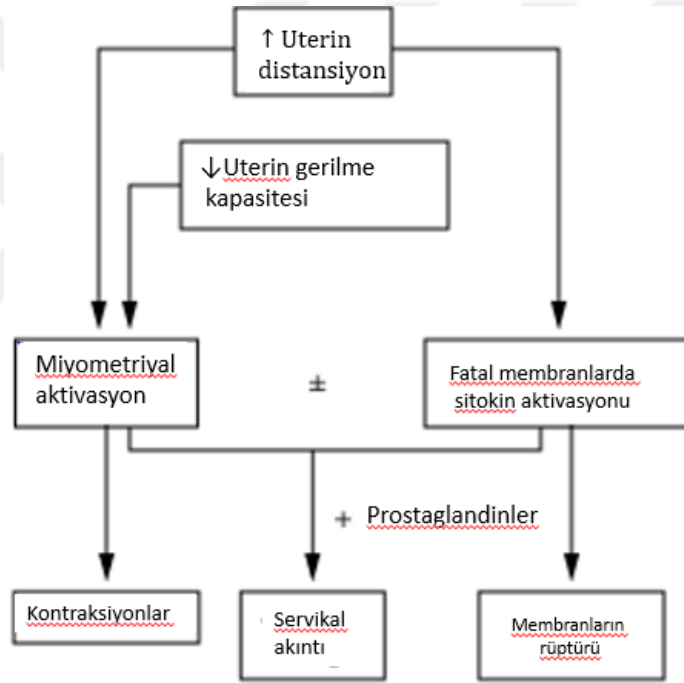
Şekil 5: Erken doğum patogenezinde desidual hemorajinin rolü (108)

(F: faktör; TF: Doku faktörü; MMP: Matriks metalloproteinazlar; ECM: ekstraselüler matriks; uPA: urokinaz-tip plazminojen aktivatörü; tPA:Doku-tip plazminojen)

2.5.4. Uterin Distansiyon

Çoğul gebelikler, polihidroamnios gibi uterin gerilimde artışa neden olan faktörler erken doğum riskine yol açar. Uterusun erken gerilmesi miyometriyumda kontraksiyonla ilişkili proteinlerin (CAPs) salınımını artırır. CAP genleri, kontraksiyonda etkili olan connexin -43 proteinlerini kodlar (109). Maternal CRH ve östrojen düzeyinin erken yükselişi de myometrial CAP genlerinin ekspresyonunu

güçlendirir (110). Gastrin salgılayan peptidlerin de (GRP) , gerilimle artıp myometrial kontraktiletiyi artırdığı ileri sürülmektedir (111). TREK; gebelikte artan, doğumda azalan bir potasyum kanalıdır. Erken doğum tehditi olan kadınların myometriumlardan yapılan incelemede TREK blokajına neden olan varyantlar bulunmuştur (112). Myometrium gerginliği ayrıca oksitosin reseptörlerinin upregülasyonu, inflamatuvar sitokin ve prostaglandinler ile miyozin hafif zincir kinazın üretilmesini indüklemektedir (113). Sonuç olarak, uterin gerilimin etkisiyle serviks de dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Prematür olarak artan gerilim ve endokrin aktivite prematür servikal olgunlaşmayı da içeren uterin aktivasyonun zamanlamasını değiştirecek olayları başlatabilir.



Şekil 6: Uterin distansiyonun erken doğum patogeneziindeki rolü (113)

2.6. TANI

Erken doğum eylemi ve erken doğum birbirinden farklı kavramlardır. Klasik olarak erken doğum eylemi, düzenli uterus kasılmaları (>6/saat) ve buna eşlik eden servikal silinme (>%80) ve dilatasyonun (>3cm) saptanması ile konulur (2). Tanımdan da anlaşılacağı üzere gerçekte oturmuş ve yerleşmiş erken doğum eylemi erken doğumla sonuçlanmaktadır. Buna karşılık uterus kontraksiyonları ile başvuran ve erken doğum tehdidi olarak tanımlanan gebelerin büyük bir çoğunluğunda servikal değişiklikler

oluşmamıştır ve erken doğum da gerçekleşmez. Erken doğum tehtidi tanısı alan gebelerin %8-24'ünde erken doğum gerçekleşir (114). Erken doğum tehtidi olan olguların %10'a yakını 7 gün içinde, %30'u ise 35 gebelik haftasından önce doğurur, yaklaşık %30'unda ise uterus kontraksiyonları kendiliğinden durur (2). Birden başlayan ve düzenli gelen uterus kasılmaları, uzun süredir var olan ve fakat düzensiz olan kasılmalardan daha çok erken doğuma ile sonuçlanır (115). Uterus kasılmalarının ağırlı olması, kontraksiyonun şiddetine ve ayrıca serviksin gösterdiği dirence bağlıdır. Kontraksiyonlardan önce servikal değişikliklerin olduğu durumlarda, ağırlı olmayan kasılmalar erken doğum ile sonuçlanabilir (114). Menstruel kramp tarzı veya sırta vuran ağrı, pelvik bası, sık idrara çıkma, vaginal kanama da erken doğum belirtileri olabilir (115).

Gerçek ve yalancı doğum eylemi arasında ayırım yapmak zordur. Hafif uterin kontraksiyonlar gebeliğin her sürecinde mevcuttur. Bu da gerçek doğum eylemini (servikal açılmaya neden olan uterin kontraksiyonlar), yalancı doğum eyleminden (servikal açılmanın eşlik etmediği uterin kontraksiyonlar örneğin; BRAXTON-HICKS kontraksiyonları) ayırımı zorlaştırır. Ağırlı veya ağrısız uterin kontraksiyonlara ek olarak; pelvik bası, menstrüasyona benzeyen kramplar, sulu vajinal akıntı ve alt sırt ağrıları, lekelenme ya da hafif kanama yaklaşan erken doğumla ilişkilendirilebilir. Gerçek doğum eylemindeki kontraksiyonların kasılma sıklığından çok kasılma amplitüdü önem taşımaktadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftalarında ve özellikle geceleri amplitüdü düşük ancak artan frekansta kontraksiyonlar görülmektedir.

2.6.1. Erken Doğum Öngörüsü

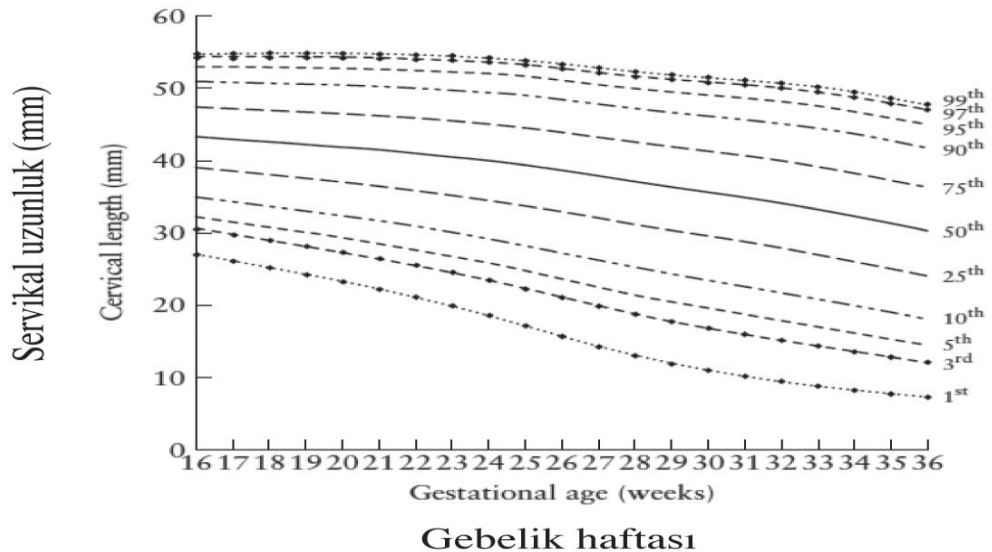
Gerçek ile yalancı erken doğum eylemini ayırmak, başka bir deyiş ile erken doğum tehtidi tanısı konulan gebelerde (uterus kontraksiyonları olan semptomatik gebeler) erken doğum riski yüksek olan ve tedavi gerektiren olguları belirlemek için kullanılacak yöntemler

1. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi
2. Sonografik değerlendirme
3. Biyokimyasal belirteçler

2.6.2. Sonografik değerlendirme

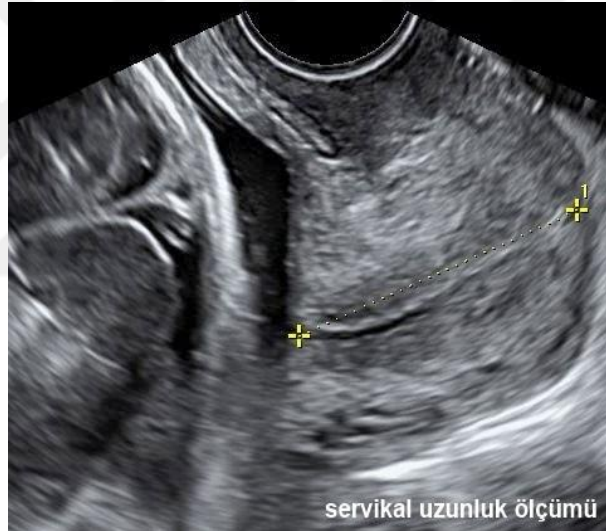
2.6.2.1. Servikal uzunluğun değerlendirilmesi

Servikal uzunluğun transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmesi 48 saat ve 7 gün içinde erken doğum yapacak gebelerin belirlenmesinde oldukça etkili metoddur. Servikal uzunluk >30 mm ise spontan erken doğumun gerçekleşme olasılığı çok çok düşüktür (116). Sotiriadis ve ark., 28 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde; erken doğum tehdidi olan olguların %7'sinin 48 saat, %11'inin ise 7 gün içinde doğum yaptıklarını, servikal uzunluğun 15mm, 20mm ve 25mm olmasının 1 hafta içinde doğumu belirlemedeki negatif belirleyici değerlerinin (servikal uzunluk belirtilen değerlerin üstünde ise doğum olmayacağını belirlemek) sırasıyla %94.8, %96.3 ve %95.8 olduğunu bildirdiler (117). Aynı meta-analizde servikal uzunluğun > 15 mm olmasının 48 saat içinde doğumu belirlemedeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif belirleyici değerlerinin sırasıyla %71.1, %86.6, %28.8 ve %97.5; 1 hafta içinde doğumu belirlemede ise %59.9, %90.5, %44.1 ve %94.7 olduğunu bildirdiler. Boots ve ark. 24 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde; servikal uzunluğun > 15 mm olmasının 48 saat içinde doğumu belirlemedeki sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %77 (%95 CI, 54-90) ve %88 (%95CI, 84-91), 1 hafta içinde doğumu belirlemede sensitivite ve spesifitesini ise %74 (%95 CI, 58-85) ve %9 (95 CI, 85-92) olarak bildirdiler ve servikal uzunluğun 15 mm üzerinde olduğu olgularda 48 saat içinde doğum olasılığını %3, bir hafta içinde doğum olasılığını ise %7 olarak hesapladılar (118).

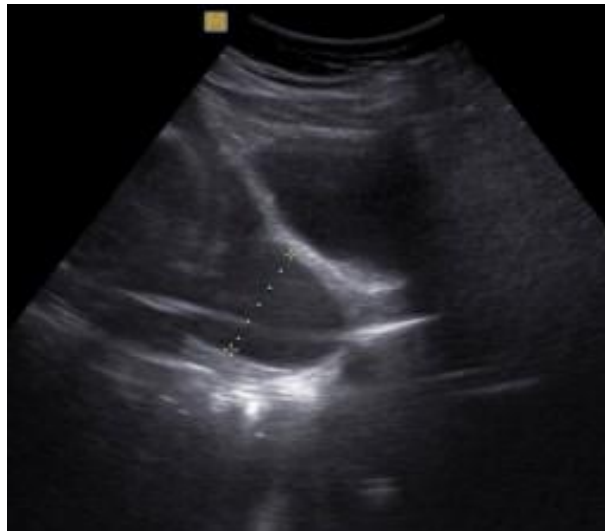


Şekil 7: Servikal kanal uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı

TVUSG ile serviks ölçülürken, mesane boş olmalıdır. Prob vajinaya yerleştirildikten sonra; internal os ve eksternal os arasında uzanan ekojen (bazen de hipoekoik) servikal kanal görüntülenir ve iki os arasından servikal uzunluk ölçümü yapılır. Serviks kıvrıntılı hat şeklindeyse bölüm bölüm mesafeler ölçülüp, toplanır. Aşırı prob basısı veya alt uterin segmentte ki kontraksiyonlar serviksi olduğundan uzun gösterir (119). Erken doğum açısından diğer önemli USG bulgusu; servikal hunileşmedir(funneling). Hunileşme terimi; servikal dilatasyon sırasında kanalın üst kısmında oluşan morfolojik değişikliklerdir. Bu durumda kullanılması gereken servikal uzunluk, sadece endoservikal kanalın kapalı olduğu kısımdır. Hunileşme olduğunda erken doğum hızının 10 kat arttığı gösterilmiştir (120).



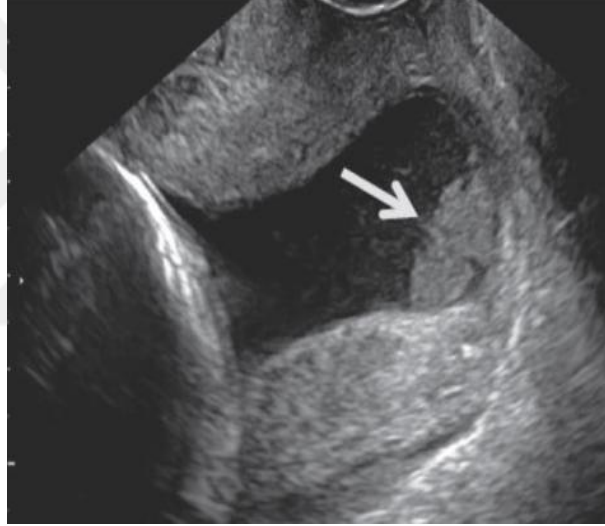
Şekil 8: Normal uzunluktaki serviks kanalı



Şekil 9: Servikte hunileşme

İnternal os hizasında veya fitik kesesinin(funnel)içinde gözlenen hiperekojen birikintiyeye ‘sludge’ denir. Bu görüntü amnios kesesinin mikrobial invazyonu ile ilişkilendirilmekte ve erken doğum ve erken membran rüptürü için kendi başına bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır.(121)

Servikal uzunluğun erken doğum taramasındaki yerine bakacak olursak ACOG ve SMFM rehberleri düşük riskli popülasyonda asemptomatik hastalarda rutin ikinci trimester taraması olarak servikal uzunluk bakılmasını gerekli görmezken, erken doğum hikayesi olan hastalarda 16 –24. gestasyonel haftalar arasında servikal uzunluk takibi yapılmasını önermektedir (122),(123).

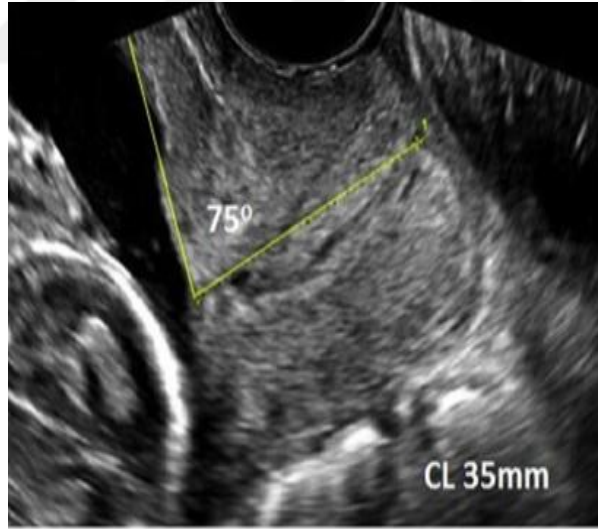


Şekil 10: İnternal os hizasında veya fitik kesesinin (funnel) içinde gözlenen hiperekojen birikinti(sludge)

2.6.2.2.Uteroservikal açı ölçümü

Ultrasonografik uteroservikal açı ölçümü (UCA); anterior uterin segment ile servikal kanal arasında kalan üçgen bölgeden ölçülen açıdır. Asemptomatik tekil gebeliklerle ilgili yapılan çalışmalardan Faras-Liobet arkadaşları ikinci trimesterde ölçülen UCA değerinin <34 hafta doğum yapan tekil gebeliklerde termde doğum yapanlardaki ölçümlerden anlamlı olarak daha geniş olduğunu (127.66° versus 103.65°) göstermiştir (124). Martinez ve arkadaşları da benzer şekilde geniş UCA değerine sahip hastaların term hastalara göre (106.1° versus 99.5°) <34 haftada doğum yapmaya daha

yatkın olduklarını göstermiştir (125). Bu çalışmada UCA ölçümünün CL ölçümünden bağımsız bir değer olduğu da vurgulanmıştır. Dziadosz ve arkadaşları UCA ölçümü $\geq 95^\circ$ olan gebelerde %80 sensitivite ile 37 haftadan önce, $\geq 105^\circ$ olan olgularda ise %81 sensitivite ile 34 haftadan önce doğumun gerçekleşeceğini ortaya koymuşlardır (9). Kısa serviksi olan hastalarda da UCA ölçümünün erken doğum öngörüsündeki yerini araştıran farklı çalışmalar vardır. Swanson ve arkadaşları klinik muayene sonrası serklaj endikasyonu olan gebelerde UCA ölçümünün gebeliğin latent süresinin öngörüsünde yeri olmadığını ortaya koymuştur (126). Lynch ve ark. kısa serviks nedeniyle aralıklı CL ölçümü yapılan hastalarda UCA değişikliklerinin ölçümünün preterm doğum öngörüsünde yeri olmadığını göstermiştir (11). Bununla birlikte bu çalışmada 25 hafta öncesinde UCA $\geq 105^\circ$ olan hastaların <34 hafta doğum için artmış riske (24.2% versus 6.8%, $p=.01$) sahip olduğunu göstermiştir. UCA ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde ikinci trimesterde 95-105 arasındaki açı değerinin 34 hafta öncesi erken doğum riskini artırdığı ancak bu rutin klinik izlemde henüz bu ölçümün yerini almadığını vurgulamıştır.



Şekil 11: Uteroservikal açı ölçümü

2.6.2.3. Myometrial kalınlık ölçümü:

Servikal dilatasyon ve efasmandan önce gittikçe artan şiddette ve ağırlı uterin kontraksiyonların olduğu düşünülürse, preterm doğum riski olan gebelerde uterus myometryum aktivitesinin değerlendirilmesinin preterm eylemi erken safhada

yakalayabileceği ve etkin bir müdahaleye imkan sağlayabileceği öngörülebilir.

Myometriyumun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, preterm eylemi teşhisini doğrulamada ve hastanın preterm eyleme girme ihtimalini değerlendirmede henüz rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak literatürde bu konuyla ilgili çalışmalara rastlanmaktadır. Gebelik boyunca, ikiz gebeliklerde, preterm erken membrane rüptürü olgularında, travayda ve postpartum dönemde myometrial değişikliği inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (127),(128, 129). Durnwald ve ark. , gebeliğin üç trimesteri için uterusun farklı bölgelerinde farklı referans aralığı tarif etmiştir (130). Birinci ve ikinci trimesterde özellikle uterus fundus ve LUS(Low uterin segment)'da belirgin bir myometrial incelmeye göstermişlerdir. Üçüncü trimesterde ortalama fundal, orta ön duvar ve LUS kalınlıklarının 6.1 ± 1.9 , 7.1 ± 2.1 ve 5.4 ± 1.7 mm olduğunu gözlemlediler. Travay sırasında uterusun üst ve alt bölümleri farklı hareket eder; Üst uterus segmenti kontrakte olup, miyometriyum kalınlaşırken, alt segment eşzamanlı gevşer ve inceler. Uterusun üst ve alt bölümleri arasındaki bu koordinasyon, preterm doğumda düzgün çalışmaz (127).Akins ve ark. erken doğum eyleminin hızlandırılmış bir fizyolojik doğum eylemi olmadığını da belirtti (131). Degani ve ark., düşük riskli gebeliklerde, ikinci ve üçüncü trimesterlerde üst ve alt uterin segmentlerinin myometrial kalınlığını değerlendirdiler, gebelik sırasında üst uterin segmentinin myometrium kalınlığı ölçümlerinde bir fark gözlenmedi, ancak LUS kalınlığı arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu gözlemlendi (132). Guo ve ark., ikinci trimesterde anterior miyometrium kalınlığı ile preterm doğum arasındaki ilişkiyi araştırdılar (133). Spontan preterm doğum grubunda, anterior myometrial duvar kalınlığını belirgin olarak daha ince olduğunu göstermişlerdir.

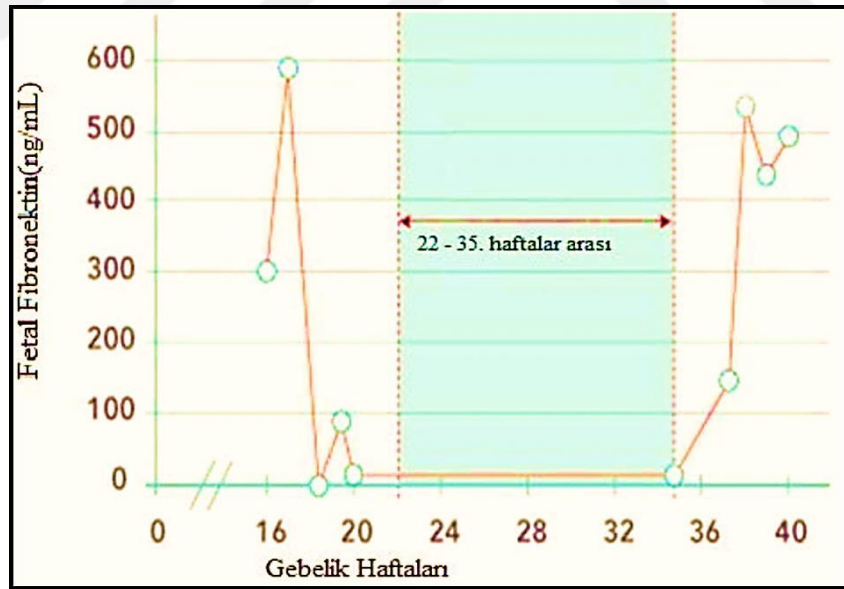
2.6.3. Biyokimyasal Belirteçler

Erken doğum öngörüsünde tek başına yeterli etkinliğe sahip bir biyokimyasal belirteç mevcut değildir (134).

-Fetal Fibronektin

Fetal fibronektin (FFN) amniyosit ve sitotrofoblastlar tarafından sentezlenen ekstrasellüler bir glikoproteindir, koryon ile desidua arasında yoğun miktarda bulunur ve uterus ile gebelik ürününü birbirine 'yapıştırıcı-birleştirici' etkisi vardır (135). Normal koşullarda koryon ile desidua arasında bulunan glikoprotein'in, 22 gebelik haftasından

sonra servikovaginal sekresyonda saptanmasının (>50 ng/mL) erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (136). Sanchez-Ramos ve ark. 32 çalışmayı içeren meta-analizlerinde; FFN'nin semptomatik gebelerde 7 gün içinde doğumu belirlemedeki sensitivitesi %76.1 (%95 CI, 69.1-81.9), spesifitesi %81.9 (%95 CI, 78.9-84.5), pozitif likelihood ratio'su 4.20 (%95 CI, 3.53-4.99) ve negatif likelihood ratio'su 0.29 (%95 CI, 0.22-0.38) olarak bildirildi (137). Boots ve ark. 38 çalışmayı dahil ettikleri daha yeni bir meta-analizde; FFN'nin semptomatik gebelerde 7 gün içinde doğumu belirlemedeki sensitivitesi %75 (%95 CI, 69.0-80), spesifitesi %79 (%95 CI, 76-83), pozitif likelihood ratio'su 3.6 (%95 CI, 3.1-4.3) ve negatif likelihood ratio'su 0.31 (%95 CI, 0.25-0.39) olarak bildirdi (118).Fetal fibronektin'in asıl kullanımı, erken doğum semptomları olan gebelerde, negatif test sonucunun gerçek doğum eyleminde olmayan gebeleri belirleyerek gereksiz tokoliz tedavisinin yapılmasını önlemesidir. Bu amaçla bakıldığında her iki meta-analizde de FFN'nin negatif LHR'su 0.3, pozitif LHR'su 3.5-4 dolayındadır, genel kural olarak +LHR >10,- LHR > 0.1 ise uygulanan test anlam kazanır. Sonuç olarak FFN semptomatik gebelerde erken doğumu belirlemede yardımcı olabilir ancak etkin bir test değildir.



Şekil 12: Normal gebelikte haftalara göre fibronektinin seviyesi (138)

- **Maternal CRP:** Preterm eylem etyolojisinde enfeksiyonun yeri giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir proteindir. Preterm eylem nedeni ile takip edilen gebelerde, yüksek

bulunan CRP'nin, ilk hafta içinde preterm doğumda artış gözlemlenmiştir (139)

- **Serum CRH:** Serumda artan CRH değerlerinin, erken doğumu gösterdiğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada 15-20. gebelik haftalarındaki gebelerde CRH değerlerine bakılmış ve 34 haftadan önceki erken doğumları ön görmeye anlamlı bulunmuştur (140). CRH yüksekliği erken doğumun mekanizmasında önemli rol almaktadır (141). Maternal stres veya fetal-maternal inflamasyon durumunda CRH miktarı artmaktadır (142),(143). CRH'nin rutin kullanıma girmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

- **Östrojen ve Progesteron:** Haftalık bakılan serum östrojen ve progesteron düzeylerinde, preterm eylem için riskli olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (144).

- **Östriol:** %90'ı fetal kaynaklı olan östriol düzeyi, doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Pek çok araştırmacı, annenin salgılarındaki artmış östriol düzeyi ile, preterm doğumlar arasında bir ilişki saptanmıştır (145),(146). Yapılan çalışmalar yüksek tükürük östriol düzeylerinin (2.1 ng/ml) asemptomatik ve semptomatik gebelerde preterm doğum riskini arttırdığını göstermiştir (146).

- **Ferritin:** EMR(erken membrane rüptürü) ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin düzeyleri, komplikasyonsuz gebelerin serum ferritin düzeylerine göre yüksek saptanmıştır (147). Buna göre, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiği ve ferritinin EDT ve EMR takibinde kullanılabilmesi belirtilmiştir (147),(148). Ramsey ve ark., akut faz reaktanı olan ferritin, genital kanalda saptanmasının, spontan erken doğumun öngörülmesinde potansiyel bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (149).

- **Serum Plasental isoferritin Düzeyinin Saptanması:** Preterm eylem vakalarında, maternal kanda plasental isoferritin düzeyi düşük bulunmuştur (150).

- **PAPP-A:** Son yıllarda PAPP-A düzeyindeki azalmanın, gebelik komplikasyonlarının (erken doğum, abortus, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi) önceden tesbitinde yararı olup olamayacağı üzerinde durulmaktadır. PAPP'nın IGFBP-4 ve IGFBP-5 için proteaz görevi gördüğü gösterilmiştir. Bu proteaz etkisi IGF'nin (İnsülin-like growth factor) bağlayıcı proteinden

ayırışmasını ve hücre reseptörüne bağlanabilmesini sağlamaktadır. IGF trofoblast invazyonunda ve plasental vaskülarizasyonda rol alan moleküldür. IGF''ün düşük olması ile erken doğum, preeklampsi, intrauterin fetal ölüm, prematür erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği gibi sonuçlar ortaya çıktığı görülmüştür (151).

- **IL-6 Düzeyleri:** Preterm eylem saptanan hastaların amnion mayilerinde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (152),(153).

-**PAMG 1** Vajinal ve servikal sekresyonlarda ; plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) membran rüptürünü ve erken doğum riski artışını destekler .Koryodesidual alandaki ayrışmalar servikal sekresyonda bu glikoprotein artışına neden olur (154).Yapılan bir metaanalizde servikal sürüntüde 34. gebelik haftasından önce bulunması erken doğum öngörüsünde sensitivitesi, spesifitesi %34-%90 olarak bildirilmiştir(155) Erken doğum belirti ve bulguları olan kadınların değerlendirildiği büyük bir çalışmada; 7 gün içinde spontan erken doğum yapan kadınlar için PAMG-1 %98.4 spesifik, %50 sensitif, fFN %85.7 spesifik, %67 sensitif bulunmuştur (156).

-Diğer markerler :

Preterm doğum etyolojisi multifaktöriyel olup enfeksiyon, inflamasyon, vasküler endotelial disfonksiyon ve uteroplasental iskeminin bu durumla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (30). İnflamasyon ortamında vasküler endotelial hücreler active olur ve adhezyon molekülleri ile selektinlerin ekspresyonu artar (157). Erken doğum eyleminde hücreler arasındaki adezyon moleküllerinin soluble formlarının (s ICAM1,sVCAM 1,sE selektin) arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(158),(159).

Pentraksin 3 de hümmoral immunité ile ilgili bir akut faz reaktanıdır; endotelial hücreler, monositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanır. CRP (C reaktif protein) ve TNF (tümör nekrozis factor) ile aynı inflamatuvar molekül ailesine aittir. İnflamasyon, vasküler endotelial disfonksiyon ve hasarın belirteçlerinden sayılmaktadır. Pentraksin 3'ün intrauterin gelişme geriliği ve preeklampside düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (6),(160). İnflamasyon ve endotelial hasar sürecindeki etkinlikleri açısından sICAM-1, sIVAM-1, sE-Selektin ve Pentraksin-3 ün erken doğum tehdidi patogenezindeki eşzamanlı etkilerini ortaya koymak amacıyla çalışmamızda bu markerlara yer verilmiştir.

2.7. Erken Doğum Eyleminin Belirti ve Semptomları

Erken doğum tehditi tanısı alan gebelerde yapılan en sık görülen belirtiler ve yüzdeleri aşağıda sıralanmıştır;

- Uterus kontraksiyonları %71,
- Pelvik bası hissi %50,
- Bel ağrısı %47,
- Artmış vajinal akıntı %45,
- Menstrüasyondakine benzer kramplar %43 (161).

Iams ve ark. yaptıkları bir çalışmada, uterus kontraksiyonları da dahil olmak üzere preterm doğum belirtisi olan bulgu ve semptomların, preterm doğumdan sadece 24 saat önce ortaya çıktığını göstermişler; dolayısıyla bu bulgu ve semptomları, preterm doğumun geç uyarı sistemi olarak kabul etmişlerdir (162).

2.8. Erken Doğumun Önlenmesi

2.8.1. Servikal Serklaj

Serklaj, serviksin cerrahi olarak serklaj ipi ile desteklenmesi anlamına gelmektedir. Serklajın gerçekten endikasyonu tekrarlayan ikinci trimester ağrısız gebelik kaybı olan ve servikal yetmezlik tanısı konan gebelere servikal destek sağlamaktır. Ancak; rutin muayene sırasında servikal kısalık saptanan gebelere (ultrasonografi endikasyonlu) , erken doğum tehditi olan gebelerde servikal yetmezlik tanısı konulduğunda (öykü endikasyonlu) ya da servikal dilatasyon ve membranların prolapsusu sonrasında (acil serklaj) da uygulanmaktadır. Ultrasonografi endikasyonlu serklaj uygulaması; 24. Gebelik haftasından önce servikal uzunluğun <25mm olan ve erken doğum öyküsü bulunan gebelere profilaktik serklaj uygulaması anlamına gelmektedir (163). Bu uygulama 36 haftadan önce doğum oranını %30, perinatal mortalite ve morbiditeyi %36 azaltmaktadır (164). Erken doğum öyküsü olmayan ancak serviksi kısa saptanan gebeliklerde serklajın yararı gösterilememiştir (165). Çoğul gebeliklerde de profilaktik serklajın yararı yoktur (53). Son yıllarda servikal pesser uygulamalarının servikal kısalma olan gebelerde serklajın yerine geçebileceğine dair

çalışmalar mevcut ancak henüz yeterli sayıda değil (166).

2.8.2. Progestin Bileşikleri ile Profilaksi

Progestin sentetik progesteron demektir. Erken doğumun önlenmesi amacıyla kullanılan 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) sentetik bir progestogen, progesteron ise korpus luteum ve plasentadan salgılanan doğal progestogendir. Erken doğum profilaksisinde 17-OHPC haftada bir kere 250mg intramuskuler şekilde, doğal progesteron ise vajinal yoldan günde bir kere 90mg jel, 100mg suppozituar veya 200mg kapsül dozlarında kullanılmaktadır (167). Progestogenlerin erken doğumu önleyici etkisi ile ilgili öne sürülen iki mekanizma vardır; antiinflamatuvar etki göstererek ve gestasyonel dokularda lokal progesteron artışına sebep olarak bu etkiyi sağladıkları düşünülmektedir (168). 17-OHPC ile doğal progesteron, nispeten farklı farmakokinetik ve dinamik etkilere sahiptirler (169). Bunun sebebi 17 hidroksi progesterona 'caproat' eklenmesidir. Bu durum aynı zaman da ilacın yarı ömrünü de uzatmaktadır. Doğal progesterondan farklı olarak 17-OHPC; invitro myometrial kontraktiletiyi baskılayamaz ve servikal yapı üzerine etkisi yoktur (170).

Romero ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, erken doğum öyküsü olan gebelere 16. haftadan 36. haftaya kadar haftalık intramuskuler 17-OHPC uygulanmış ve 37, 35, 32 haftadan önce meydana gelen doğum oranlarında progesteron kullananlarda anlamlı azalma izlenmiştir (169). Ancak ikiz ve üçüzlerde 17-OHPC kullanılan benzer çalışmada preterm doğum oranlarında azalma izlenmemiştir (171). İkiz gebeliklerde profilaksi ile ilgili 13 çalışmayı içeren bir metaanalizde, 17-OHPC ve vajinal progesteron tedavilerinin perinatal sonuçlar üzerinde anlamlı etkisini olmamasına rağmen, servikal uzunluğun 24. haftadan önce <25mm olduğu olgularda vajinal progesteron profilaksisinin perinatal sonuçlar açısından anlamlı olabileceği bildirilmiştir (172). Grobma ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada nullipar hastalarda, servikal uzunluktan bağımsız olarak 17-OHPC etkisiz bulunmuştur (173). Bir başka çalışmada; rutin gebelik muayenelerinde kısa serviks (<15mm) saptanan hastalara 200 mg mikronize vajinal progesteron kapsül verilmiş ve erken doğum oranlarında anlamlı azalma izlenmiştir (174).

Özetlemek gerekirse;

- **Erken doğum öyküsü olmayan ve servikal uzunluğu normal veya**

bilinmeyen tekil gebeliklerde; Bu grupta progestagen profilaksisi önerilmemektedir (175). Hauth ve arkadaşları 168 gebe (%3 erken doğum öyküsü olan) üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 17-OHPC profilaksisinin (16-20 haftada başlayıp, 1000mg/haftada im) erken doğum sıklığı ve perinatal sonuçlar üzerine anlamlı etkisinin olmadığını gösterdiler (176).

-Erken doğum öyküsü olmayan ve servikal uzunluğu kısa (<25 mm veya <20mm) tekil gebeliklerde; vajinal 90mg/gün jel veya 200mg/gün suppozituar şeklinde doğal progesteron profilaksisi önerilmektedir (63).Parenteral 17-OHPC profilaksisi tercih edilmemektedir (169). Dodd ve arkadaşları Cochrane meta-analizinde, progestogenlerin 34 hafta (RR 0.64, %95 CI 0.45 - 0.90) ve 28 hafta altında (RR 0.59, %95 CI 0.37 - 0.93) erken doğum riskini azalttığını bildirdiler (177). Romero ve ark., 5 çalışmayı dahil ettikleri, servikal uzunluğun ≤ 25 mm olduğu ve vaginal progesteron profilaksisi uygulanan gebeliklerin değerlendirildiği meta-analizlerinde; 35 hafta (RR 0.69, % 95 CI 0.55 - 0.88), 33 hafta (RR 0.58,%95 CI 0.42 - 0.80) ve 28 hafta (RR 0.50, %95 CI 0.30 - 0.81) altında erken doğum, neonatal morbidite ve mortalite (RR 0.57, %95 CI 0.40 - 0.81) oranlarının azaldığı belirlendi (178).

-Erken doğum öyküsü olan ve servikal uzunluğu normal veya bilinmeyen tekil gebeliklerde; erken doğum profilaksisi amacıyla 16-20. Gebelik haftalarından başlayarak haftada bir 250mcg 17-OHPC injeksiyonu uygulaması önerilmektedir (175). Dodd ve ark., Cochrane meta-analizinde, progestogenlerin 37 hafta (RR 0.55, %95 CI 0.42 - 0.74) ve 34 hafta altında (RR 0.31, % 95 CI 0.14 - 0.69) erken doğum ve perinatal mortalite (RR 0.50, % 95 CI 0.33 - 0.75) risklerini azalttığını bildirdiler (177). Meis ve ark., 463 gebe üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 250 mg im/hafta 17-OHPC uygulamasının 35 hafta öncesinde doğum oranını (RR, 0.66, %95 CI 0.54–0.81) azalttığını gösterdiler (179). O'Brien ve ark., 659 gebede yaptıkları randomize çalışmada 90 mg /günde progesteron jel uygulamasının 37, 36, 33 ve 32 hafta öncesi doğum oranları üzerine anlamlı etkisinin olmadığını bildirdiler (180).

-Erken doğum öyküsü olan ve servikal uzunluğu kısa tekil gebeliklerde; 17-OHPC profilaksisi başlanan gebelerin takiplerinde servikal kısalma saptanırsa tedavide değişiklik yapılmamasını ve gerekirse serklaj uygulamasını önerenler (175) olduğu gibi, vajinal yoldan doğal progesteron profilaksisine geçilmesi gerektiğini önerenler de vardır (178). Conde-Agudelo ve ark., erken doğum öyküsü ve servikal uzunluğu <25 mm olan

gebeliklerde, serklaj ve vaginal progesteronun proflaktik etkinliklerini indirek olarak kıyasladıkları meta-analizlerinde, sonuçlar açısından her iki uygulama arasında anlamlı farkın bulunamadığını bildirdiler (181).

2.9. Erken Doğum Tehdidinin Yönetimi

34. Gebelik haftasından sonra erken doğum tehditi ile gelen hastalar 6-8 saat izlem altına alınır. Progresif servikal dilatasyon ve efasman artışı izlenmezse, fetal iyilik hali değerlendirilip, dekolman plasenta, erken membran rüptürü, ve koryoamnionit gibi erken doğum tehdidine yol açabilecek obstetrik komplikasyonlar dışlanırsa, hastaya acil durumlar (su gelişi, fetal hareketlerde azalma, vajinal kanama vs.) anlatılır ve bu durumlarda hastaneye başvurması söylenerek evine gönderilebilir. Bir-iki hafta içinde kontrole çağırılır. Ayrıca bu haftadan sonra antenatal kortikosteroid uygulamasına da gerek yoktur, çünkü ağır respiratuvar morbidite riski bu haftadan sonra azalmıştır.

34 haftanın altında erken doğum tehditi tanısı alan hastalara, preterm morbidite ve mortalitesini azaltmak için tedavi başlanmalıdır. Uterin kontraksiyonlara servikal dilatasyonun eşlik etmediği durumlarda yönetimimiz servikal uzunluğa göre değişmektedir.

- Servikal uzunluk 20-30mm arasında ise; fetal fibronektin kullanılabilir. Eğer pozitifse hasta erken doğum tehditi olarak değerlendirilip tedavi edilir.

-Serviks uzunluğu 20 mm altında ise fetal fibronektin bakmaya gerek yoktur. Tedavi başlanır. -Serviks 30mm üzerinde ise, bu hastaların erken doğum semptomları olsa bile fetal fibronektinden bağımsız olarak 7 gün içinde doğum yapma ihtimali çok düşüktür. Bu nedenle 4-6 saat izlendikten sonra, progresif servikal dilatasyon ve efasman artışı izlenmezse, fetal iyilik hali değerlendirilip, dekolman plasenta, erken membran rüptürü, ve koryoamnionit gibi erken doğum tehdidine yol açabilecek obstetrik komplikasyonlar dışlanırsa, hastaya acil durumlar (su gelişi, fetal hareketlerde azalma, vajinal kanama vs.) anlatılır ve bu durumlarda hastaneye başvurması söylenerek evine gönderilebilir.

İkiz gebeliklerde ise; 34 haftanın üstünde yönetim aynıdır. 34 haftanın altında erken doğum semptomu olup servikal dilatasyon olmayan hastalarda;

-Serviks uzunluğu 35mm üzerinde ise 4-6 saat izlendikten sonra, progresif servikal dilatasyon ve efasman artışı izlenmezse, fetal iyilik hali değerdendirilip, dekolman plasenta, erken membran rüptürü, ve koryoamnionit gibi erken doğum tehdidine yol açabilecek obstetrik komplikasyonlar dışlanırsa, hastaya acil durumlar (su gelişi, fetal hareketlerde azalma, vajinal kanama vs.) anlatılır ve bu durumlarda hastaneye başvurusu söylenerek evine gönderilebilir.

-Serviks uzunluğu 25mm altındaysa, erken doğum tehdidi olarak değerdendirilip tedavi başlanır.

-Serviks uzunluğu 25-35 arası ise; fetal fibronektin bakılır. Pozitifse erken doğum tehdidi gibi tedavi edilir. Negatifse 6-12 saat izlem altında tutulup progresif servikal dilatasyon ve efasman artışı izlenmezse, fetal iyilik hali değerdendirilip, dekolman plasenta, erken membran rüptürü, ve koryoamnionit gibi erken doğum tehdidine yol açabilecek obstetrik komplikasyonlar dışlanırsa, hastaya acil durumlar (su gelişi, fetal hareketlerde azalma, vajinal kanama vs.) anlatılır ve bu durumlarda hastaneye başvurusu söylenerek evine gönderilebilir.

34 haftanın altında erken doğum tehdidi olan hastalar için başlangıç tedavisi;

-Kortikosteroid tedavisi, betametazonun başlanmasından sonra, doğum en az 24 saat geciktirilebilirse, respiratuar distress sendromu (RDS) insidansını ve yenidoğan mortalite oranlarını düşürmede etkili bulunmuştur. Kortikosteroid profilaksi dozu olarak, betametazon 12 mg 24 saat ara ile 2 doz intramüsküler veya 6 mg dekzametazon intramüsküler 12 saat arayla 4 doz olarak önerilir (182). Yedi gün içinde doğumun olmadığı durumlarda kortikosteroid uygulanmasının tekrarlanması konusunda tartışmalar mevcuttur. Tekrarlayan doz uygulamaları, neonatal solunum morbiditelerini azaltsa da uzun dönem sonuçlarında tek doz uygulamaya göre serebral palsi oranlarında anlamlı olmayan artış bulguları saptanmıştır (183). Cochrane meta-analizinde; tekrarlayan doz veya dozların RDS (RR;0.83, %95CI 0.75-0.91) ve ciddi neonatal morbiditeleri (RR 0.84; %95CI 0.76-0.94) azalttığı belirlendi (184).Ancak RCOG tekrarlayan kortikosteroid uygulamasını önermemekte, ACOG ise 7 gün içinde doğum gerçekleşmez ise bir kerelik doz tekrarının düşünölebileceğini bildirmektedir (185), (182) .

-Grup B streptokok için antibiyotik profilaksisi

-**Magnezyum sülfat**, 28-32 haftalar arasındaki gebeler için serebral palsi ve ağır motor fonksiyon bozukluklarına karşı nöroproteksiyon amaçlı verilir.

Progesteron tedavisinin akut erken doğum tedavisinde rolü yoktur.

2.10. Tedavi

2.10.1. Yatak istirahati

Bilimsel çalışmalarla faydası yeteri kadar kanıtlanamamış olsa da , uterusu giden kan akımının artmasına neden olduğundan rutinde önerilmektedir (186). Fakat yatak istirahatinin zararından da bahseden, örneğin tromboemboli riskini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (187). Kovacevich ve arkadaşları, yatak istirahati önerilmediğinde yalnızca 1000 gebelikte 1 olan tromboembolik komplikasyon, 3 gün veya daha fazla zorunlu yatak istirahatinde, 1000 gebede 16 çıkacağını bildirmişlerdir(188). Ayrıca Promislow ve arkadaşları, ayaktan yatak istirahati önerilen gebelerde belirgin kemik kaybı gözlemlemişlerdir(189).

2.10.2. Hidrasyon

Uterin kan akımını artırır, desidial lizozomları stabilize eder, prostaglandin yapımını azaltır. 500 ml ringer laktat ya da %5 dekstroz, bir saatte verilir. Kontraksiyonlar durana kadar saatte 150 ml sıvı gidecek şekilde hidrasyon ayarlanır. Kontraksiyonlar durursa hasta takibe alınır. Ancak bir saatin sonunda uterin kontraksiyonlar durmazsa ve servikal dilatasyon artarsa tokolitik tedavi başlanır (190). Ancak unutulmamalıdır ki tokoliz öncesi sıvı yüklemesi akciğer ödemi riskini artırır.

2.10.3. Sedasyon

Gebelerin korku ve kaygılarını gidermek için verilebilir. Ancak yine de yararına ilişkin veri çok azdır. 6 saat ara ile 100mg fenobarbital oral ya da intramuskuler verilebilir. Ancak doğumu yakın olan gebelerde yenidoğan da solunum depresyonu yapabileceği için verilmemelidir (191).

2.10.4. Acil veya kurtarma serklajı

Erken doğum tehdidi olan hastalarda yapılan serklaj türüdür. Enfeksiyon ve gebelik kaybı riski vardır (192).

2.10.5. Servikal pesser

Arabin pesser olarak da bilinen silikon halkalar kısa serviksli kadınlarda destek amaçlı kullanılmaktadır. Ancak etkinliği konusundaki çalışmalar kafa karıştırıcıdır. Goya ve arkadaşları serviksi <25mm olan 385 İspanyol kadında silikon pesser kullanmışlar veya izlem yöntemini uygulamışlardır. İzlem yöntemi uygulanan kadınlarda 34 hafta öncesi spontan doğum oranı %27 iken, pesser kullananlarda %6 saptanmıştır (193). Hui ve arkadaşları, 20 ile 24. haftalar arasında <25 mm serviksi olan yaklaşık 100 kadınla yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, profilaktik pesser kullanımının 34.haftadan önce doğum oranını azaltmadığını bulmuşlardır (194).

2.10.6. Tokoliz

Uterus kontraksiyonlarını önlemek anlamına gelir. Uterusun kasılma gücünü ve sıklığını azaltmak için kullanılır. Tokoliz tedavisinin ana amacı fetusun rahim içinde kalma süresini uzatarak organ maturasyonunu artırmak, akciğer maturasyonu için uygulanan kortikosteroid tedavisinin etkili olabilmesini sağlamak ve doğumun uygun merkezlerde olması için zaman kazanmaktır (195). Bu ilaçlar doğumu en azından 48 saat ertelemek için etkili ancak, 37. Gebelik haftasına kadar ertelemek için yeterince etkili saptanmamıştır (196). Yani tokolitik ajanların gebeliği anlamlı şekilde uzatmadığı fakat bazı gebelerde doğumu en azından 48 saat geciktirebileceği sonucunu ortaya koymuştur. Erken doğum tehditinin erken dönemlerinde, servikal dilatasyon eşlik etmediği dönemde başlamak en uygundur. Servikal dilatasyonun 3 cm'den fazla olduğu durumlarda başarı şansı düşüktür. Tokolizin kontraendike olduğu durumlar: intrauterin fetal ölüm, ölümcül fetal anomali, güven vermeyen fetal durum, ağır preeklampsi, eklampsi, hemodinamik instabiliteye sebep olan maternal hemoraji, intramniotik enfeksiyon, erken membran rüptürü, tokolitik ilaç kullanımının obstetri dışı tıbbi kontraendikasyonları.

-Tokolitik ajanlar:

-Kalsiyum Kanal Blokerleri: Üretim amacı hipertansiyon tedavisi olsa da 1980'lerde tokolitik olarak denenmeye başlamıştır. Sitoplazmadaki serbest kalsiyum düzeyine bağlı olarak myometriyal kasılma gerçekleşir. Kalsiyum kanal blokerleri de sitoplazmaya kalsiyum geçişini sağlayan hücre membranındaki kanalları bloke ederler. Hücre içi serbest kalsiyumda azalma, kalsiyum bağımlı miyosin hafif zincir kinaz fosforilasyonunu inhibe ederek, myometriyal gevşemeye neden olur. 1-4 dihidropiridin tip kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ve nikardipin; uterin kontraksiyonları inhibe etmede daha selektif olanlardır. Nifedipin, kalsiyumun L-tipi veya diğer adıyla 'yavaş kalsiyum kanallarından' geçişini inhibe eder. Etkisi reversibledır ve etkisi ilacı bıraktıkça sona erer. Günümüzde en sık kullanılan akut tokolitik ilaçtır. Nifedipinin periferel vazodilatatör etkisinden dolayı doza bağımlı maternal yan etkilere sebep olabilir: bulantı, baş dönmesi, flushing, baş ağrısı, çarpıntı, hipotansiyon. Bu ilaç; ilaç alerjisi, hipotansiyon ve bazı kardiyak lezyonları olan hastalarda kontraendikedir. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan kadınlarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Preterm doğum eyleminin tedavisi için optimal bir nifedipin doz rejimi oluşturulmamıştır. Ancak önerilen nifedipin doz rejimi; 20 mg oral yükleme dozunun ardından (30 dakika aralıklar ile 2 doz daha 20mg verilebilir.) , idame dozu 10-20mg / 6-8 saatte (maksimum 160mg / 24saat)'dır. Nifedipinin yarı ömrü yaklaşık iki - üç saattir ve oral olarak verilen tek bir dozun etki süresi altı saate kadar devam eder. Plazma konsantrasyonları 30 - 60 dakika içinde zirve yapar. Nifedipin neredeyse tamamen karaciğerde metabolize olur ve böbreklerden atılır.

Cochrane meta-analizinde; kalsiyum kanal blokörlerinin erken doğumun önlenmesinde beta mimetikler kadar etkili olduğu, buna karşın daha az maternal yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca diğer tokolitik ilaçlara kıyasla kalsiyum kanal blokerleri ile daha az RDS ve intraventriküler kanama gözlenmiştir (197).

-Beta agonistler: İki tip beta mimetik reseptör bulunmaktadır. Beta-1 reseptörler daha çok kalp, ince bağırsak ve yağ dokusunda bulunurken, beta-2 reseptörler çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşiyoller ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Beta mimetikler intramembranöz reseptöre bağlanıp

adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi cyclin adenozin monofosfat(cAMP) seviyesi artar. Artmış hücre içi cAMP konsantrasyonları kalsiyumun sarkoplazmik retikulumla bağlanmasına neden olur ve böylece intraselüler kalsiyum azalır, myometriyum kontraksiyonu durur (198). Bununla birlikte, hedef hücreler sonunda beta-agonistlerin etkisine desensitize hale gelir, böylece uzun süreli kullanımda etkinliği azalır. Zaman içinde cevabın azalması taşıfilaksi olarak bilinir (199).

Beta-agonistlerin maternal yan etkilerinin birçoğu, maternal kalp atım hızını artıran beta-1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ve periferik vazodilatasyon, diastolik hipotansiyon ve bronşial dilatasyona neden olan beta-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile ilgilidir. Bu iki kardiyovasküler etkinin kombinasyonu taşikardi, çarpıntı ve hipotansiyona yol açar. En tehlikeli ve en ölümcül komplikasyon olan pulmoner ödem hastaların %0.3'ünde görülür (200). Beta agonistler ayrıca hipokalemi, hiperglisemi ve lipoliz gibi klinik olarak önemli metabolik etkilere sahiptir (201). Miyokard iskemisi nadir görülen bir komplikasyondur.

Beta-agonistler, plasentadan geçtiği için fetal taşikardi ve yenidoğan hipoglisemisi gibi yan etkileri olabilir (202). Ayrıca kalp hastalığı olanlarda, kontrol altına alınmamış hipertiroidi ve diabetes mellitusu olan kadınlarda kullanımı kontraendikedir.

Beta -2 agonistlerden, terbutalin ve ritodrin ile ilgili çalışmalar mevcut, ancak US Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan sadece ritodrindir. İntravenöz uygulamadan sonra hızla teröpatik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana kadar veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda kontraksiyon devam ediyorsa infüzyon kesilir. Kontraksiyonlar durur ise, infüzyon en az 12 saat devam edilip, oral ritodrine geçilir. Ancak 2011 yılında FDA maternal yan etkileri nedeniyle tokolitik ilaç olarak beta mimetik kullanımında dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir (203). Terbutalinin tüm formlarının (enjektabel, oral, pompa infüzyon) yan etkilerinin, yararından daha riskli olmasından dolayı FDA erken doğum tehdidi tedavisinde onay vermemiştir (204).

-Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri; Araşhidonik asitin, prostaglandine dönüşümünü inhibe ederek tokoliz sağlarlar (191). Prostaglandinler doğum sürecinde

myometrial gap-junctionları artırarak, intraselüler kalsiyum miktarını artırarak uterusun kontraksiyonundan sorumludur.

İndometazin, nonspesifik COX inhibitörüdür. Oral ya da rektal kullanılabilir. Yükleme dozu olarak 50 mg rektal supozitüvar form veya 50-100 mg oral form verilir, daha sonra 6 saatte bir 25 mg oral uygulanır. Uygulanacak doz 24 saatte 200mg geçmemelidir.

Preterm doğum için indometazin ile tedavi edilen kadınların yaklaşık yüzde 4'ünde bulantı, kusma, özefageal reflü, gastrit gibi maternal yan etkiler görülür. Ayrıca trombosit fonksiyon bozukluğu da yapabilir.

Fetal yan etkiler; duktus arteriozusun erken kapanması ve oligohidroamniostur. Bu nedenle gebeliğin 32. haftasından sonra kullanımı ve öncesinde de 72 saatten fazla kullanımı önerilmemektedir (198). Duktus arteriozusun erken kapanması, ilacı kullanma süresine ve kullanıldığı gebelik haftasına bağlıdır. Duktal daralmanın sonografik bulguları; triküspit regürjitasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu, pulsatilite indeksinin 1.9 'dan az olmasıdır (205). Oligohidroamniosun mekanizması ise, vazopressin etkisine bağlı, fetal renal kan akımının azalması, idrar çıkışının azalmasıdır (206). Oligohidroamnios erken zamanda tespit edilirse, indometazinin kesilmesiyle bu durum geri döner.

Maternal kontraendike olduğu durumlar; platelet fonksiyon bozukluğu ya da kanama diatezi, hepatik disfonksiyon, gastrointestinal ülseratif hastalık, renal disfonksiyon ve astım (182).

-Oksitosin Reseptör Antagonistleri: Bir nanopeptid olan oksitosin analogu atosiban, oksitosinin kompetitif antagonistidir. Yapılan randomize klinik çalışmalarda atosiban kullanımının belirgin neonatal morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (207). FDA tarafından bu ilaca onay verilmemiş olup, Avrupa'da kullanılmaktadır. Atosibanın kullanımı ile ilişkili ana yan etkiler; hipersensitivite ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Olumsuz maternal kardiyovasküler etkiler bildirilmemiştir (208). Atosiban intravenöz olarak 6.75 mg'lık bir bolus ile başlayıp ardından üç saat boyunca 300 mcg/ dak infüzyon ve ardından 45 saat boyunca 100 mcg / dak infüzyon ile idame uygulanır (209).

Atosibanın etkinliğinin değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde; plasebo, betamimetik ve kalsiyum kanal blokerlerine üstünlüğü gösterilememiştir (210).

-Magnezyum Sülfat: Magnezyum, voltaj kapılı kanallar düzeyinde kalsiyumla yarışarak uterin kontraksiyonları inhibe eder. Teorik olarak tokolitik etkiye sahiptir, ancak etkin bir tokolitik ilaç değildir ve bu amaçla kullanılması önerilmemektedir (211).

Doğum öncesi uygulanan magnezyum sülfatın yenidoğan için nöroprotektif etkiye sahip olduğu ve özellikle 32.gebelik haftasından önceki doğumlarda fetal nöroprotektif amaçla kullanımının serebral palsi gelişimini azalttığı bildirilmiştir (212). Bu etki için tam uygulanması gereken süre bilinmese de 24 saatin altında olduğu düşünülüyor.

Yükleme dozu olarak 4-6 gram ilk 20 dakika içinde verilir. Ardından 2 g / saat sürekli infüzyon yapılır (213). Tokolitik tedavide etkili tedavi dozu;5-8 mg /dl'dir, Magnezyum toksisitesi serum konsantrasyonuna bağlıdır. Semptomatik hipermagnezeminin ilk belirtisi patellar refleks kaybıdır. Yaşamı tehdit eden magnezyum toksisitesi semptomları ortaya çıkarsa (kardiyak veya solunum yetmezliği), kalsiyum glukonat (5 - 10 dakika içinde intravenöz 1 gram) etkili bir karşıt tedavidir, ancak hafif semptomların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Maternal tedavi, bazal fetal kalp hızı ve kalp hızı varyabilitesinde hafif bir azalmaya neden olur. Ancak doğum öncesi fetal değerlendirme testi sonuçları (örneğin, biyofiziksel profil skoru ve nonstress testi reaktivitesi) önemli ölçüde değişmez. FDA 5 ile 7 günden daha uzun magnezyum sülfata maruz kalan fetuslarda kemikte incelleme ve kırıklara yol açtığından, preterm eylemi durdurmak için uzun süreli magnezyum sülfat kullanımı ile ilgili uyarıda bulunmuştur (214). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji, preterm doğum eylemi olan 24 ve 34. gebelik haftaları arasında kadınlarda magnezyum sülfat tedavisinin 48 saat ile sınırlandırılmasını önermektedir.

Terleme ve flushing en sık yan etkileridir. Bunun dışında flushing, letarji, baş ağrısı, kas zayıflığı, ağız kuruluğu, pulmoner ödem, kardiyak arrest gibi yan etkileri de izlenmiştir.

Magnezyum sülfat kullanımı, myastenia gravis olan hastalarda kontraendikedir.

Magnezyum böbrekten elimine edilir. Bu nedenle; böbrek fonksiyon bozukluğu olan kadınların serum magnezyumunda abartılı artışlar olabilir ve normal uygulama dozlarında magnezyum toksisitesi geliştirebilir. Bu nedenle doz azaltılmalı veya verilmemelidir.

Kalsiyum kanal blokeri ve magnezyum sülfatın birlikte kullanımı muskuler kontraktiliteyi baskıladığı için, solunum depresyonuna neden olabilir (215).

-Nitrik Oksit(NO) Salgılatıcı İlaçlar: Nitrik oksit , damarları, bağırsakları ve uterusu etkilemektedir. Düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini artırarak cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder. Böylece ekstraselüler alandan hücreye kalsiyum girişini ve intraselüler depolardan da kalsiyum salınımını inhibe eder. Nitrik oksit salgılatıcı ajanlara nitrogliserin örnek verilebilir.

Maternal hipotansiyon, baş ağrısı, çarpıntı, flushing, baş dönmesi gibi yan etkileri olabilir. Bazı kalp lezyonlarında ve hipotansiyonda kontraendikedir.

NO donörleri transdermal patchler yoluyla veya intravenöz olarak uygulanabilir; optimum doz belirlenmemiştir. 2 uygulama şekli vardır:

1)Karın derisine uygulanan 10 mg gliseril trinitrat patch, bir saat sonra, kasılma sıklığında veya yoğunluğunda bir azalma yoksa, ek bir patch uygulanır; aynı anda ikiden fazla patch uygulanmaz. Patchler 24 saat boyunca yerinde kalabilir, ardından çıkarılır ve hasta yeniden değerlendirilir (216).

2)Kasılmalar duruncaya kadar 20 mcg / dak intravenöz infüzyon (217).

Transdermal nitrogliserinin tokolitik ilaç olarak özellikle 28. Gebelik haftasının altındaki gebeliklerde etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü tek bir çalışma mevcuttur (218).

Sonuç olarak; birden fazla tokolitik ilaın birlikte kullanımının erken doğumu önlemedeki etkinliği konusunda yapılan Cochrane derlemesinde, yorumda bulunabilmek için yeterli kanıtın olmadığı sonucuna varılmıştır (219). Ancak birden fazla tokolitik

İlaç, yan etkilerin artmasına neden olmakta ve bu nedenle de genel anlamda kullanımı önerilmemektedir (220).

3. MATERİYAL METOD

Prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanan çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 83045809-604.01.02 sayılı ve 10.05.2018 tarihli onayı alınarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Haziran 2018 - Temmuz 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma bütçesi için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünden 31775 proje numarası ile proje desteği alındı. Çalışmaya 93 gebe katıldı. Erken doğum tehdidi tanısı alan 46 gebe çalışma grubunu, 37 haftadan sonra doğum yapan, gebelik öncesinde ve gebelik döneminde herhangi bir komplikasyon izlenmeyen 47 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunu oluşturan 46 gebe doğum haftalarına göre iki gruba ayrıldı: ≤ 34 . gebelik haftasından önce doğum yapan 16 gebe 'gerçek erken doğum tehdidi grubu', 34. gebelik haftasından sonra doğum yapan 30 gebe ise 'yalancı erken doğum tehdidi grubu' olarak tanımlandı. Çalışılan biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçlerin gerçek erken doğum tehdidi, yalancı erken doğum tehdidi ve kontrol grupları arasındaki farkları değerlendirildi. Ayrıca belirlenen belirteçlerin erken doğum tehdidi olgularında 34 gebelik haftasından önceki doğumları öngörmedeki etkinlikleri araştırıldı.

Gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

- Gebelik haftası 26^{+0} ile 33^{+6} haftalar arasında tekil gebelikler,
- Transvaginal servikal uzunluk ölçümü 10-25 mm,
- 20 dakikada 4 ya da 60 dakikada 6 adet, ağrılı, 30 sn süren ve kardiotokografi ile gösterilen uterin kontraksiyon olması,
- Tokoliz amaçlı medikal tedavi almamış olgular,

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak;

- Erken doğum öyküsü
- Travayın aktif fazında, servikal açıklığın ≥ 3 cm, efasmanın %80 üzerinde olması
- Servikal operasyon (LEEP, konizasyon), servikal yetmezlik ya da servikal serklaj yapılmış olması,
- Fetal distres, bilinen fetal anomali, çoğul gebelik ve intrauterin gelişme geriliği,

- Erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı, plasenta previa, uterin anomali
- Preeklampsi/eklampsi, kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, gestasyonel diabet, hipertiroidi, kalp hastalığı, üriner enfeksiyon, vajinal kanama
- Polihidramnios, oligohidramnios
- Sigara kullanımı

Çalışma grubunu oluşturan ve erken doğum tehdidi nedeniyle kliniğimize yatışı yapılan olgulara tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben fizik muayene, eksternal kardiyotokografi, basal hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ve idrar kültürü yapıldı. Gebelerin demografik özellikleri, obstetrik geçmişi, doğum bilgileri, kayıt altına alındı. İlk trimester sonografik verileriyle SAT doğrulaması yapılarak gebelik yaşı hesaplandı. Devam eden kontraksiyonları olan gebelere tokoliz protokolü uygulandı. Yükleme dozu olarak 20 mg oral nifedipini takiben günde 3-4 kez 10-20 mg oral nifedipine 48 saat devam edildi. Akciğer maturasyonunu hızlandırmak için betametazon uygulandı. Doğum zamanlaması ve şekli her olgu için ayrı ayrı değerlendirildi ve sezaryen obstetrik endikasyonlar için uygulandı.

Çalışılan Biyofiziksel (Ultrasonografik) Belirteçler ve Değerlendirilme Metodları

Sonografik ölçümler SonoSscape SSI-5000 vaginal prob 6V3 (5-9mHZ) ve abdominal propC344 (2-5mHZ) cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçümler aynı operator tarafından (K.H.) uterin kontraksiyonlar yok iken yapıldı.

Transvajinal serviks ölçümü; Ultrasonografi cihazının steril kılıfı ile örtülmüş transvajinal prob ile hasta litotomi pozisyonunda yatarken yapıldı. Ölçüm mesane boş ve serviks bası altında değiken yapıldı. Servikal uzunluk ölçümleri Kagan ve ark. tarif ettiği şekilde yapıldı (221). Servikal ölçüm aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Ayrıca internal ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçüldü. Bunlar toplanarak total servikal uzunluk bulundu. Üç kez yapılan ölçümde en kısa ölçülen servikal uzunluk değerlendirmeye alındı.

Uteroservikal açı ölçümü; Anterior uterin segment ile servikal kanal arasında

kalan üçgen şeklindeki bölgeden ölçülen açıdır. Ölçümlerimizde açının ilk doğrusu internal os ile eksternal os arasında endoservikal kanal boyunca çizildi. İkinci doğru ise anterior uterin alt segment boyunca çizildi. Bu iki doğru arasındaki açı ölçüldü

Myometrial kalınlık ölçümü; Transabdominal konveks prob ile uterus fundus bölgesinde, uterin kurvaturün en konveks alanından myometriuma dik olarak çizilen doğrunun uzunluğu ölçüldü. Seroza ve desidua arasındaki ekohomojen alan ultrasonografik olarak myometriyum olarak tanımlandı.

Çalışılan Biyokimyasal Belirteçler ve Değerlendirilme Metodları

Biyokimyasal belirteçler olarak, Soluble İntreselüler Adezyon Molekül-1 (sICAM-1), soluble İntra Vasküler Adezyon Molekülü-1 (sVCAM-1), Soluble E-Selectin (sE-Selectin) ve Pentraxin-3 (PTX-3) bakıldı. Kan örnekleri gebelerin tedavileri başlamadan önce antekubital brakial venden vacutainer kullanılarak toplandı ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Her gebe için bir adet kuru tüpte olmak üzere kan örnekleri 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere alınarak çalışma gününde kullanılmak üzere -80°C ye saklandı. Biyomarkerların serum konsantrasyonunun kantitatif immünolojik tespitleri, Enzim Bağlı Immünosorbent Test tekniği kullanılarak (ELISA Parametre, R&D Systems, Minneapolis, Minn) çalışıldı. Üretici tarafından önerilen prosedür detaylarına uyularak yapılan ölçümler için belirlenen aralıklar her bir marker için sırasıyla; sICAM-1 (saptama aralığı 62.5-4,000 pg/ml., Sensitivite < 60 pg/ml.), E-Selectin (saptama aralığı 62.5 - 4000 pg/ml, Sensitivite < 4 pg/ml), Pentraxin 3(saptama aralığı 0.313-20 ng/ml, Sensitivite < 0.188ng/ml) ve sVCAM-1 (saptama aralığı 3.2-100 ng/mL , Ssensitivite 0.59 ng/mL) olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21.0, Chicago 21) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım değerlendirmesi Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Demografik veriler, klinik, obstetrik özellikler ve sonografik ölçümler açısından gruplar arasındaki karşılaştırma ANOVA/ Bonferroni test ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.İncelenen biyomarkerlar normal dağılıma

uymadığı için logaritmik dönüşümü yapıldıktan sonra gruplar arasındaki karşılaştırmaları yapıldı. Veriler median (%25-%75) persantil olarak verildi. Çalışılan belirteçlerin 34 gebelik haftası öncesindeki doğumları öngöründeki etkinliklerini belirlemek için ve anlamlı eşik değerleri saptamak için ROC (receiver operating curve) eğrileri çizildi.



4. BULGULAR

Gebelerin gruplara göre demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 2 'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, BMI, gravide ve çalışmaya dahil edildikleri gebelik haftaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Doğum haftası ortalaması gerçek EDT grubunda (32.3 ± 2.4), yalancı EDT (37.5 ± 1.3) ve kontrol grubuna göre (38.3 ± 1.1) anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.001$). Ortalama doğum kilosu da gerçek EDT grubunda (1914 ± 597), yalancı EDT (2923 ± 419) ve kontrol grubuna (3154 ± 296) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi ($p < 0.001$).

Tablo 2: Gebelerin demografik ve obstetrik özellikleri

	Gerçek EDT (n=16)	Yalancı EDT (n=30)	Kontrol (n=47)	p
Maternal yaş (yıl)	30.5 \pm 5.2	29.9 \pm 5.3	30.7 \pm 4.54	0.801
BMI (kg/m ²)	27.1 \pm 4.1	25.9 \pm 3.9	27.7 \pm 3.5	0.109
Gravida	2.06 \pm 1.1	1.8 \pm 1.6	2.6 \pm 1,4	0.061
Gebelik haftası	30.8 \pm 2.8	31.3 \pm 3.1	31.8 \pm 0.6	0.246
Doğum haftası	32.3 \pm 2.4* +	37.5 \pm 1.3	38.3 \pm 1.1	<0.001
Doğum kilosu (g)	1914 \pm 597* +	2923 \pm 419	3154 \pm 296	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir..

*gerçek EDT ve kontrol gruplarının kıyaslanması, $p < .001$.

+ gerçek EDT ve yalancı EDT gruplarının kıyaslanması, $p < 0.001$

Gebelerin gruplara göre sonografik (biyofiziksel) özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3 ' de belirtildi. Gerçek ve yalancı EDT gruplarının ortalama servikal uzunluk ölçümleri arasında anlamlı fark gözlenmezken (gerçek EDT grubu 20.6 ± 4.2 mm ve yalancı EDT grubu 17.3 ± 6.0 mm) beklenildiği gibi kontrol grubunun ortalama servikal uzunluk ölçümü (35.4 ± 7.2 mm) gerçek ve yalancı EDT gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ortalama myometrial kalınlık ölçümü gerçek EDT grubunda (9.3 ± 1.7 mm), yalancı EDT (8.5 ± 1.9 mm) ve kontrol grubuna göre (7.8 ± 2.1 mm) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.029$). Ortalama uteroservikal açı değeri, gerçek EDT grubunda 93.3 ± 35.2 mm, yalancı EDT grubunda 103.3 ± 26.8 mm ve kontrol grubunda 96.9 ± 24.6 mm olarak saptandı ve grupların ortalama uteroservikal açı değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0.448$).

Tablo 3: Gebelerin gruplara göre sonografik (biyofiziksel) belirteçlerinin karşılaştırılması

	Gerçek EDT (n=16)	Yalancı EDT (n=30)	Kontrol (n=47)	p
Servikal uzunluk (mm)	20.6 ± 4.2 *	17.3 ± 6.0 #	35.4 ± 7.2	<0.001
Myometrial kalınlık (mm)	9.3 ± 1.7 *+	8.5 ± 1.9	7.8 ± 2.1	0.029
Uteroservikal açı	93.3 ± 35.2	103.3 ± 26.8	96.9 ± 24.6	0.448

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir..

*gerçek EDT ve kontrol gruplarının kıyaslanması, $p < .001$.

+ gerçek EDT ve yalancı EDT gruplarının kıyaslanması, $p < 0.05$

#yalancı EDT ve kontrol gruplarının kıyaslanması, $p < .001$.

Gebelerin gruplara göre biyokimyasal belirteçlerin (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin ve Pentraxin) karşılaştırılması Tablo 4 ' de gösterildi. sICAM1' in ortalama median değeri gerçek EDT [287,8 (273,1-489,3)] ve yalancı EDT gruplarında [300,2 (268,2-361,9)] kontrol grubuna göre [249,2 (235,7-261,9)] istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (p=0.000). Gerçek ve yalancı EDT gruplarının ortalama median sICAM1 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). s VCAM-1' in ortalama median değeri gerçek EDT [351,3(302,6-400,2)] ve yalancı EDT gruplarında [366.7(348,8-383,6)] kontrol grubuna göre [331,3 (276,5-350,3)] istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (p=0.002). Gerçek ve yalancı EDT gruplarının ortalama median sICAM1 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Pentraxin-3 ve sE-selektin düzeyleri gerçek EDT grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Pentraxin'in ortalama median değeri gerçek EDT grubunda [0,37 (0,31-0,46) 331,3] yalancı EDT [0,30(0.25-0.36)] ve kontrol [0.29(0,27-0.35)] grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.005). E-selektin'in ortalama median değeri gerçek EDT grubunda [67,4(60,3-78,1)], yalancı EDT [59,6 (53,8-61,4) ve kontrol [55,4(52,6-64,4)] grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek belirlendi (p=0.005).

Tablo 4: Gebelerin gruplara göre biyokimyasal belirteçlerin (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin ve Pentraxin) karşılaştırılması

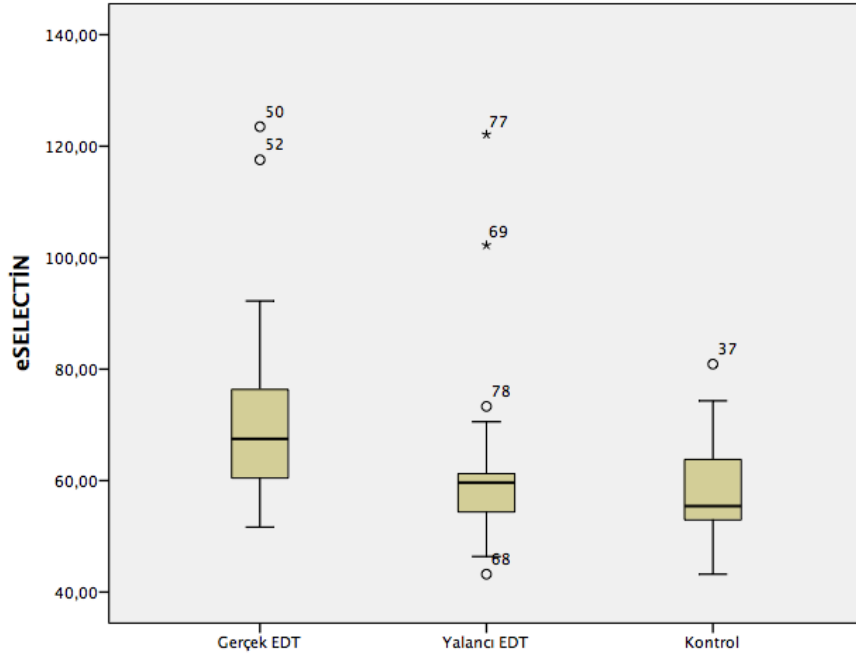
	Gerçek EDT (n=16)	Yalancı EDT (n=30)	Kontrol (n=47)	P
s ICAM1 (ng/L)	287,8 (273,1-489,3)*	300,2 (268,2-361,9) #	249,2 (235,7-261,9)	0.000
s VCAM1 (ng/mL)	351,3 (302,6-400,2) *	366.7 (348,8-383,6)#	331,3 (276,5-350,3)	0.002
Pentraxin 3 (ng/mL)	0,374 (0,31-0,46) *,+	0,30 (0.25-0.36)	0.29 (0,27-0.35)	0.005
E-selectin (ng/mL)	67,4 (60,3-78,1) *,+	59,6 (53,8-61,4)	55,4 (52,6-64,4)	0.001

*gerçek EDT ve kontrol gruplarının kıyaslanması, $p < .001$.

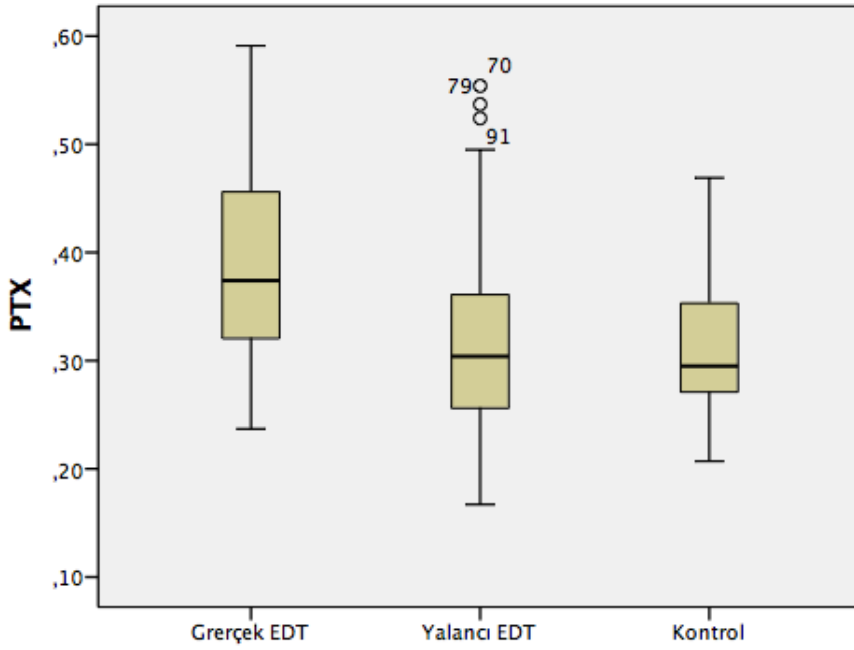
+ gerçek EDT ve yalancı EDT gruplarının kıyaslanması, $p < 0.05$

#yalancı EDT ve kontrol gruplarının kıyaslanması, $p < .001$.

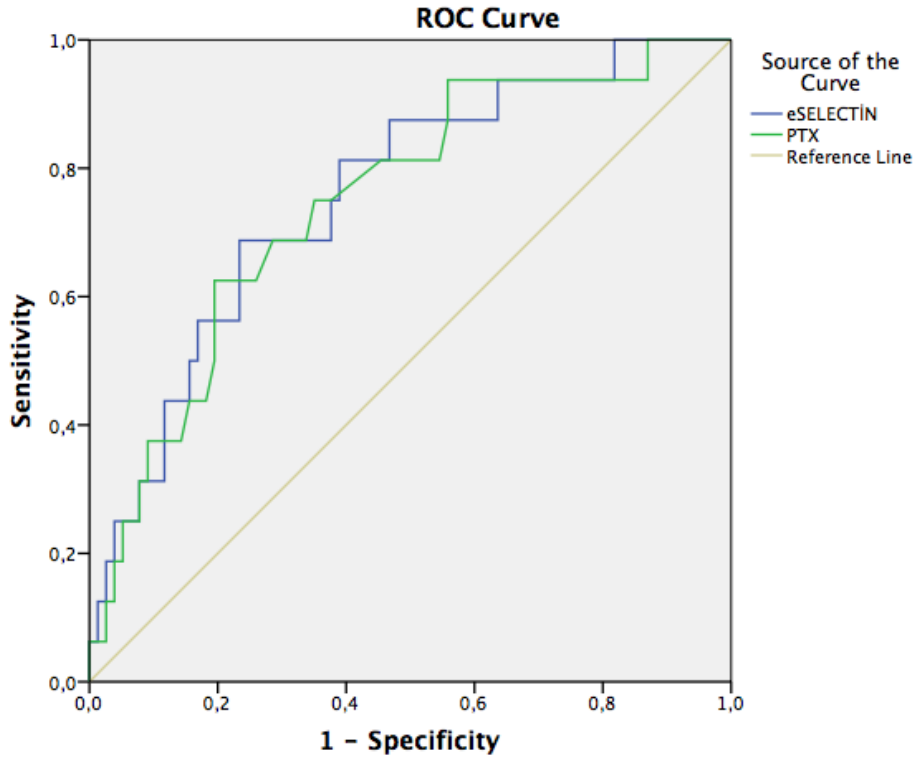
Gebelerin gruplara göre ortalama Pentraxin-3 ve sE-selektin düzeyleri Şekil 13 ve 14'de bar grafikler olarak gösterildi. Plazma pentraxin-3 ve sE-selektin düzeylerinin gerçek EDT grubundaki hastaları öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi (Şekil 15). ≤ 34 haftada doğum öngörüsü için E-selektin için hesaplanan eşik değeri %75 sensitivite ve % 62.3 spesifisite ile 60.5ng/mL (EAA : 0.758 , % 95 GA 0.632–0.884, $p < 0.001$) ve pentraxin için hesaplanan eşik değeri %75 % sensitivite ve %64.9 spesifisite ile 0.32 ng/mL (EAA : 0.748 , % 95 GA 0.62–0.80, $p < 0.002$) olarak saptandı.



Şekil 13: Gebelerin gruplara göre plazma e-Selektin düzeyleri (ortalama \pm %95 confidence interval, bar grafiği)



Şekil 14: Gebelerin gruplara göre plazma pentraxin-3 düzeyleri (ortalama \pm %95 confidence interval, bar grafiği)



Şekil 15: 34 gebelik haftasından önce doğum öngörüsünde plazma sE-elektin ve pentraxin-3 konsantrasyonlarının ROC curve analizi

5. TARTIŞMA

Preterm doğum perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir(222). Neonatal mortalitenin %70'inin, uzun dönem nörolojik sakatlıkların yaklaşık yarısının nedeni prematüredir (223).Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin çoğunda tıbbi nedenli endikasyonlarla tekil gebeliklerde ve yardımcı üreme teknikleri sonucu gelişen çoğul gebeliklerde preterm doğum oranı artmaktadır (222)

Preterm doğum için yüksek riskli grubu belirleyerek, preterm doğumu ve komplikasyonlarını önlemek doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir. Etkin tedavi ve bakımın başlatılabilmesi diğer yandan da gereksiz hastaneye yatış ve maliyetin düşürülebilmesi için risk grubundaki hastaların belirlenebilmesi gerekmektedir.

Transvajinal sonografik servikal uzunluk ölçümü ve servikovajinal fetal fibronektin tayini preterm doğum öngörüsünde en sık kullanılan, negatif prediktif değeri yüksek yöntemlerdir (117, 224). Servikal uzunluk ölçümü 30 mm ve üzerinde erken doğum riski çok düşükken; 15 mm altında oldukça yüksektir (225). Çalışmamızda EDT tanısı alan tüm gebelerin servikal uzunluk ölçümü 10 -25 mm arasında olan ve bu anlamda erken doğum olasılığı yüksek olan gebelerdir.

Multifaktöriyel etyolojiye sahip erken doğumun patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen enfeksiyon, inflamasyon, vasküler endotelial disfonksiyon ve uteroplental iskemi 'Preterm Doğum Sendromu' ile ilişkilendirilmiştir (30).

Günümüzde spontan preterm doğuma yol açan olayların, inflamatuvar yollarda aktivasyona yol açarak normal angiogenik süreçte bozulmaya neden olduğuna dair kanıtlar olsa da; preterm doğum öngörüsünde anjiogenik ve inflamatuvar mekanizmalar arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır (226, 227). Conde-Agudelo ve arkadaşlarının yayınladığı, 72 çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve metaanaliz, inflamasyonla ilişkili biomarkerlerin, plasenta kaynaklı protein-hormonların, angiogenez ve koagülasyonla ilişkili belirteçlerin hiçbirinin tekil gebeliği olan asemptomatik kadınlarda, spontan preterm doğum öngörüsüne yönelik faydalı bir test olarak kabul edilme kriterlerini karşılamadığını ortaya koydu (228). Diğer yandan

Krauss ve arkadaşları, ICAM-1 ve VCAM -1 seviyelerinin sorunsuz geçen gebelerde gebelik boyunca aynı düzeylerde kaldığını; komplikasyon (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, preterm eylem) gelişecek gebelerde ise artma eğiliminde olduğunu ortaya koymuşlardır (229).

Preterm eylem ve doğumun, enfeksiyon, enflamasyon, iskemi, fetal hipotalamo-hipofizer aksın erken aktivasyonu, maternal-fetal kanama veya uterus aşırı distansiyonu ile başlayabilen, pek çok karmaşık olayın bir sonucu olarak meydana geldiği öne sürülmüştür (230, 231). Bu mekanizmaların her biri servikal kısalma ve sonuçta erken doğuma yol açabilir. Sonuç olarak etiyojiden bağımsız, bu süreçlerin her birinde benzer markerların rol oynadığını düşünmek olası değildir. İnflamasyon ortamında vasküler endotelial hücrelerin aktive olup adhezyon moleküllerinin ve selektinlerin ekspresyonunda artışa neden olduğu ICAM, VCAM ve selektinlerin soluble formlarının, EDT grubundaki hastalarda da değişken düzeylerde olduğu literatürde gösterilmiştir (232,233,234) Pentraxin 3 (PTX3), de mediatörlere cevap olarak humoral immün hücreler tarafından üretilen iyi tanımlanmış bir inflamatuvar moleküldür (235).

Çalışmamızda erken doğum tehdidiyle kliniğimize yatışı yapılan, servikal uzunluk ölçümü 10-25 mm arasında ve erken doğum için risk faktörü taşımayan semptomatik gebelerle, yine risk faktörü olmayan kontrol grubundaki gebelerin serum sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin ve PTX 3 düzeylerinin karşılaştırması yapıldı. Çalışmamızda analiz edilen tüm markerlar, EDT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Dolayısıyla araştırdığımız enflamatuvar ve anjiogenik faktörlerin prematür uterus kontraksiyonlarının oluşumunda etkili olabileceğini ve dolayısıyla semptomatik EDT olgularında kontrol grubuna kıyasla yükseldiğini speküle edebiliriz. Çalışmamızda serum sICAM-1 ve sVCAM-1 değerlerinin gerçek ve yalancı EDT grupları arasında anlamlı olarak değişmediği belirlendi. Serum PTX-3 ve sE-selectin değerlerinin ise gerçek EDT olgularında yalancı EDT olgularına kıyasla anlamlı olarak yükseldiği belirlendi. Dolayısıyla serum PTX-3 ve sE-selectin'in EDT bulguları olan semptomatik ve kollum uzunluğu 25 mm altında olan gebelerde 34 gebelik haftasından önceki doğumları öngörmede etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Serum ICAM-1, VCAM-1 ve sE-Selectin in EDT grubunda artış göstermediğini ortaya koyan yayınlar da vardır (4,236,237). Literatürdeki yayınlar incelendiğinde, bu

markerlar içerisinde PTX-3 güçlü bir inflamasyon belirteci olarak kabul edilebilir. Cruciani - Martin ve arkadaşları, spontan preterm travaya giren olgularda amniotik sıvıda PTX-3 seviyelerinin artmış olduğunu gösterdiler (238,239). Cruciani ve arkadaşları, başka bir çalışmada, erken doğum tehdidi yaşayan hastalarda doğumun preterm dönemde gerçekleşmesinden bağımsız olarak, normal gebe popülasyonundan daha yüksek plazma PTX-3 konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermişlerdir (240) Erken doğum yapacak hasta grubunu yalancı EDT grubundan ayırmak için daha geniş sayıda olguların yer aldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, biyokimyasal markerların yanısıra, sonografik ölçümlere de yer verilmiştir. Servikal uzunluğun transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi erken doğum yapacak gebelerin belirlenmesinde oldukça etkili bir metoddur. Preterm doğum öngörüsünde kabul görmüş servikal uzunluk ölçümü dışında, güncel literatürde uteroservikal açı ve myometrial kalınlık ölçümü ile ilgili çalışmalara rastlanmaktadır. Kısa serviksi olan hastalarda da UCA ölçümünün erken doğum öngörüsündeki yerini araştıran farklı çalışmalar vardır. Dziadosz ve arkadaşları UCA ölçümü $\geq 95^\circ$ olan gebelerde %80 sensitivite ile 37 haftadan önce, $\geq 105^\circ$ olan olgularda ise %81 sensitivite ile 34 haftadan önce doğumun gerçekleşeceği sonucunu ortaya koymuşlardır (9). Bu çalışmanın aksine Lynch ve ark. kısa serviks nedeniyle aralıklı servikal uzunluk ölçümü yapılan hastalarda UCA değişikliklerinin ölçümünün preterm doğum öngörüsünde yeri olmadığını göstermiştir (11) . UCA ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde ikinci trimesterde 95-105 arasındaki açı değerinin 34 hafta öncesi erken doğum riskini artırdığı ancak rutin klinik izlemde bu ölçümün henüz yerini almadığını vurgulamıştır (124).Bizim çalışmamızda da EDT ve kontrol grupları arasındaki UCA değeri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Myometriyumun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, preterm eylem teşhisini doğrulamada ve hastanın preterm eyleme girme ihtimalini değerlendirmede henüz rutin olarak kullanılmamaktadır. Travay sırasında uterusun üst ve alt bölümleri farklı hareket eder; üst uterus segmenti kontrakte olup, miyometriyum kalınlaşırken, alt segment eş zamanlı gevşer ve incelir. Degani ve ark. , düşük riskli gebeliklerde, ikinci ve üçüncü trimesterlerde üst ve alt uterin segmentlerinin myometrial kalınlığını değerlendirdikleri çalışmada, üst uterin segmentin miyometrial kalınlık ölçümlerinde bir

değişiklik olmadığını, alt uterin segmentin gebelik haftası ilerledikçe incelendiğini göstermiştir (132). Guo ve ark., ikinci trimesterde anterior miyometrial kalınlık ölçümü ile preterm doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında spontan preterm doğum grubunda, anterior myometrial duvar kalınlığının belirgin olarak daha ince olduğunu ortaya koymuşlardır (241). Çalışmamıza alınan gebelerin miyometrial kalınlık ölçümünü, uterus fundus bölgesinde, kontraksiyon olmayan dönemde yaptık. EDT grubunda, myometrial kalınlığın arttığı, gerçek EDT grubunda yalancı EDT ve kontrol grubuna göre bu kalınlığın anlamlı olarak daha fazla olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bazal uterus tonusunda artış EDT grubunda miyometrial kalınlık artışının bir nedeni olabilir.

Çalışmamız erken doğum tehdidi ile başvuran, kısa serviksi olup ilave risk faktörü olmayan gebelerde serum PTX-3 ve sE-selektin düzeylerinin 34 haftadan önce doğum yapacak gebelerin öngörüsünde etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca erken doğum tehdidi tanısı olan gebelerde myometrial kalınlık ölçümü servikal uzunluk ölçümü ile beraber rutin olarak değerlendirilmesi kolay bir ultrasonografik belirteç gibi görünmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, erken doğum tehdidi ile başvuran, kısa serviksi olup ilave risk faktörü olmayan gebelerde serum PTX-3 ve sE-selektin düzeyleri 34 haftadan önce doğum yapacak gebelerin öngörüsünde yol gösterici olabilir. Ancak çalışmamızdaki olgu sayısı azdır ve daha geniş sayıda olgular içeren çalışmalara gereksinim vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Norman J, Greer I. Preterm labour: managing risk in clinical practice: Cambridge University Press; 2005.
2. Ness A, editor Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. Seminars in perinatology; 2009: Elsevier.
3. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. American journal of epidemiology. 2008;168(9):980-9.
4. Chen X, Scholl TO. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. PloS one. 2014;9(1):e85716.
5. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KÅ, Smith GD, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. Bmj. 2007;335(7627):978.
6. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;194(5):1347-53.
7. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2018;125(11):1361-9.
8. Knight J, TenBrink E, Sheng J, Patil AS. Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure. Journal of Perinatology. 2017;37(4):375.
9. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C, Honart AW, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;215(3):376.e1-. e7.
10. Knight JC, TenBrink E, Onslow M, Patil AS. Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation. American journal of perinatology. 2018;35(07):648-54.
11. Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Ultrasonographic change in uterocervical angle is not a risk factor for preterm birth in women with a short cervix. American journal of perinatology. 2017;34(11):1058-64.
12. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. The Lancet. 2002;360(9344):1489-97.

13. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):108-12.
14. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(1):35-41.
15. MacKay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS medicine*. 2010;7(6):e1000289.
16. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
18. Behrman RE, Butler AS. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*: National Academies Press; 2007.
19. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*. 2012;379(9814):445-52.
20. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(3):253-63.
21. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
22. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112:1-3.
23. Khan J, Vesel L, Bahl R, Martines JC. Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity—a systematic review and meta-analysis. *Maternal and child health journal*. 2015;19(3):468-79.
24. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(3):562-7.
25. Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DG, Rollins DE, et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(1):19-27.

26. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(6):1040-5.
27. Meis PJ, Ernest J, Moore ML, Michielutte R, Sharp PC, Buescher PA. Regional program for prevention of premature birth in northwestern North Carolina. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;157(3):550-6.
28. Frey HA, Klebanoff MA, editors. *The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2016: Elsevier.
29. Vink J, Feltovich H, editors. *Cervical etiology of spontaneous preterm birth*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2016: Elsevier.
30. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5.
31. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(6):529-35.
32. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(5):1317-24.
33. Voltolini C, Torricelli M, Conti N, Vellucci FL, Severi FM, Petraglia F. Understanding spontaneous preterm birth: from underlying mechanisms to predictive and preventive interventions. *Reproductive sciences*. 2013;20(11):1274-92.
34. Savitz DA, Murnane P. Behavioral influences on preterm birth: a review. *Epidemiology*. 2010;291-9.
35. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *International journal of epidemiology*. 2010;40(1):65-101.
36. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(5):1286-92.
37. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(5):455-60.
38. Shapiro-Mendoza CK. CDC grand rounds: public health strategies to prevent preterm birth. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65.

39. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *The New England journal of medicine*. 2016;374(11):1044-52.
40. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, Kirby-McDonnell A, Polansky M. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(3 Pt 1):326-9.
41. Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1994;404:65-71.
42. Gimovsky AC, Suhag A, Roman A, Rochelson BL, Berghella V. Pessary versus cerclage versus expectant management for cervical dilation with visible membranes in the second trimester. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(9):1363-6.
43. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(8):1176-89.
44. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
45. Jelsema RD. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(6):1425; author reply
46. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(6):1217-24.
47. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):572-91.
48. Evrenos AN, Cakir Gungor AN, Gulerman C, Cosar E. Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(3):499-504.
49. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama*. 2006;295(15):1809-23.
50. Nour NM. Premature delivery and the millennium development goal. *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2012;5(2):100.

51. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(5):1216-21.
52. Wyatt SN, RHOADS SJ. A primer on antenatal testing for neonatal nurses: part 1. Tests used to predict preterm labor. *Advances in Neonatal Care*. 2006;6(4):175-80.
53. Flood K, Malone FD, editors. *Prevention of preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
54. Kistka ZA-F, DeFranco EA, Ligthart L, Willemsen G, Plunkett J, Muglia LJ, et al. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):43. e1-. e5.
55. Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Hultman CM, et al. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. *American journal of epidemiology*. 2009;170(11):1365-72.
56. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2007;19(3):229-37.
57. Norman JE. Cervical function and prematurity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2007;21(5):791-806.
58. Fisk N, Ronderos-Dumit D, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert D, Rodeck C. Normal amniotic pressure throughout gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1992;99(1):18-22.
59. Ou C-W, Chen Z-Q, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biology of reproduction*. 1998;59(5):1055-61.
60. Agrawal V, Hirsch E, editors. *Intrauterine infection and preterm labor. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
61. Oner C, Schatz F, Kizilay G, Murk W, Buchwalder LF, Kayisli UA, et al. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and-3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):252-9.
62. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804.
63. Cunnington M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26(3):219-30.

64. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cellular & molecular immunology*. 2014;11(6):571.
65. Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, Ali UA, Zhao G, Abdel-Razeq SS, et al. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *The Journal of Immunology*. 2011;186(5):3226-36.
66. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar M, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *American journal of epidemiology*. 2009;170(2):148-58.
67. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(1):130-7.
68. Jones SA, Challis J. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1990;29(3):165-8.
69. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*. 1996;24(3):243-51.
70. Ruiz RJ, Fullerton J, Brown CE, Dudley DJ. Predicting risk of preterm birth: the roles of stress, clinical risk factors, and corticotropin-releasing hormone. *Biological research for nursing*. 2002;4(1):54-64.
71. Smith R, Mesiano S, McGrath S. Hormone trajectories leading to human birth. *Regulatory peptides*. 2002;108(2-3):159-64.
72. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(4):490-7.
73. Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, Murk W, Vatandaslar E, Buchwalder LF, et al. Abruption-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. *The American journal of pathology*. 2012;181(6):2138-48.
74. Chakravorty A, Mesiano S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone stimulates P450 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase in human fetal adrenal cells via protein kinase C. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(10):3732-8.
75. Norwitz ER, Snegovskikh V, Schatz F, Foyouzi N, Rahman M, Buchwalder L, et al. Progesterone inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidual stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):382.e1-8.

76. Lockwood CJ, Murk W, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang ST, Funai EF, et al. Progesterone and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6):2164-70.
77. Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(3):843-9.
78. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187(3):518-21.
79. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2008;148(3):220-33.
80. Han YW. Can oral bacteria cause pregnancy complications? *Women's health (London, England)*. 2011;7(4):401-4.
81. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Annals of periodontology*. 2001;6(1):164-74.
82. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(2):250-6.
83. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2002;8(1):3-13.
84. Lee SE, Romero R, Jung H, Park C-W, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3):294. e1-. e6.
85. Han SW, Nam HS, Kim SH, Lee JY, Lee K-Y, Heo JH. Frequency and significance of cardiac sources of embolism in the TOAST classification. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(5):463-8.
86. Kanayama N, Fukamizu H. Mechanical stretching increases prostaglandin E2 in cultured human amnion cells. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1989;28(3):123-6.
87. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Seminars in reproductive medicine*. 2007;25(1):21-39.

88. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New England journal of medicine*. 2000;342(20):1500-7.
89. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, Feingold M, Newton E, Thomas GB. Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(1):38-43.
90. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1515-28.
91. Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(1):38-47.
92. Chuang T-H, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9. *European cytokine network*. 2000;11(3):372-8.
93. Aflatoonian R, Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression. *Journal of reproductive immunology*. 2008;77(1):7-13.
94. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):375.e1-8.
95. Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):372.e1-5.
96. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S33-46.
97. Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, Espinoza J, Yoshimatsu J, Edwin S, et al. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Journal of perinatal medicine*. 2003;31(1):12-22.
98. Pereira L, Reddy AP, Jacob T, Thomas A, Schneider KA, Dasari S, et al. Identification of novel protein biomarkers of preterm birth in human cervical-vaginal fluid. *Journal of proteome research*. 2007;6(4):1269-76.
99. Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang SJ, Arcuri F, et al. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *The American journal of pathology*. 2010;177(4):1755-64.

100. Kent A, Sullivan M, Elder M. Transfer of cytokines through human fetal membranes. *Reproduction*. 1994;100(1):81-4.
101. Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biology of reproduction*. 2002;66(2):445-9.
102. Jacobsson B, Holst R-M, Wennerholm U-B, Andersson B, Lilja H, Hagberg H. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(4):1161-7.
103. Christian LM. Effects of stress and depression on inflammatory immune parameters in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(3):275-7.
104. Lockwood CJ, Arcuri F, Toti P, De Felice C, Krikun G, Guller S, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis. *The American journal of pathology*. 2006;169(4):1294-302.
105. Vidaeff AC, Monga M, Ramin SM, Saade G, Sangi-Hagheykar H. Is thrombin activation predictive of subsequent preterm delivery? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):306.e1-7.
106. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *The American journal of pathology*. 2005;167(5):1443-9.
107. Buhimschi IA, Zhao G, Rosenberg VA, Abdel-Razek S, Thung S, Buhimschi CS. Multidimensional proteomics analysis of amniotic fluid to provide insight into the mechanisms of idiopathic preterm birth. *PloS one*. 2008;3(4):e2049.
108. Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, Murk W, Vatandaslar E, Buchwalder LF, et al. Abruption-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. *The American journal of pathology*. 2012;181(6):2138-48.
109. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(6):336-41.
110. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1198-207.

111. Tattersall M, Cordeaux Y, Charnock-Jones DS, Smith GC. Expression of gastrin-releasing peptide is increased by prolonged stretch of human myometrium, and antagonists of its receptor inhibit contractility. *The Journal of physiology*. 2012;590(9):2081-93.
112. Renthal NE, Williams KC, Mendelson CR. MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(7):391-401.
113. Sooranna S, Engineer N, Loudon J, Terzidou V, Bennett P, Johnson M. The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: the differential effect of stretch and interleukin-1 β . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3517-27.
114. Hamilton SA, Mullan C. Management of preterm labour. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2016;26(1):12-9.
115. Herbst A, Nilsson C. Diagnosis of early preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:60-7.
116. Lim K, Butt K, Crane JM, Morin L, Bly S, Cargill Y, et al. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(5):486-99.
117. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(1):54-64.
118. Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(1):54. e1-. e10.
119. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, Okada H, Yoshimura T, Yuri T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biology of reproduction*. 2003;68(6):2274-80.
120. To M, Skentou C, Liao A, Cacho A, Nicolaides K. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(3):200-3.
121. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):706-14.

122. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics T. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(4):964.
123. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T, Medicine SfM-F. The role of routine cervical length screening in selected high-and low-risk women for preterm birth prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):B2-B7.
124. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *BioMed research international*. 2018;2018.
125. Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(14):1881-4.
126. Swanson K, Grobman WA, Miller ES. Is Uterocervical Angle Associated with Gestational Latency after Physical Exam Indicated Cerclage? *American journal of perinatology*. 2018;35(09):840-3.
127. Patwardhan M, Hernandez-Andrade E, Ahn H, Korzeniewski SJ, Schwartz A, Hassan SS, et al. Dynamic changes in the myometrium during the third stage of labor, evaluated using two-dimensional ultrasound, in women with normal and abnormal third stage of labor and in women with obstetric complications. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2015;80(1):26-37.
128. Kagan K, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(3):358-62.
129. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Malinow AM, Weiner CP. Myometrial thickness during human labor and immediately post partum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):553-9.
130. Durnwald CP, Mercer BM. Myometrial thickness according to uterine site, gestational age and prior cesarean delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2008;21(4):247-50.
131. Akins ML, Luby-Phelps K, Mahendroo M. Second harmonic generation imaging as a potential tool for staging pregnancy and predicting preterm birth. *Journal of biomedical optics*. 2010;15(2):026020.
132. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Myometrial thickness in pregnancy: longitudinal sonographic study. *Journal of ultrasound in medicine*. 1998;17(10):661-5.
133. Li C, Guo Y, Liu Y, Cheng J, Zhang W. Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars. *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(3):363-70.

134. Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Frontiers in physiology*. 2015;6:151.
135. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4).
136. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(3):636-43.
137. Etemadi M, Chung P, Heller JA, Liu JA, Rand L, Roy S. Towards birthalert—a clinical device intended for early preterm birth detection. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013;60(12):3484-93.
138. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2001;15:78-89.
139. Watts D, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstetrics and gynecology*. 1993;82(4 Pt 1):509-14.
140. Leung T, Chung T, Madsen G, McLean M, Chang A, Smith R. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;106(10):1041-6.
141. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*. 2002;124(1):1-17.
142. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L. 3d, Hankins GDV, et al. *Williams Obstetrics 21st ed Connecticut: Appleton & Lange*. 2001:689-727.
143. Fishburne Jr J. *Obstetrik anestezi ve analjezi. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds.). 7. Baskı. Çeviri: Erez S, Erez R. JB Lippincott Comp& Yüce Yayım A, stanbul; 1997.*
144. Rath W. *Die Übertragung der Schwangerschaft-Prostaglandine als Ursache für den Geburtsbeginn. Gynäkologie und Geburtshilfe 1992: Springer; 1993. p. 1619-23.*
145. Goodwin T, Jackson G, McGregor J. Increased incidence of preterm labor and preterm delivery associated with increased salivary estriol level [abstract 59]. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:326.
146. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(4):490-7.

147. BOZDAĞ H, ERTEKİN K, SEZER H, Sibel U, AYVACI H, Sadiye E. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2003;34(3):13-6.
148. Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, Levy A, Tevet A, Paamoni O, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2005;18(3):163-6.
149. Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: elevated cervical ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asymptomatic women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(3):458-63.
150. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental iso-ferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(4):597-9.
151. Sersinger N, Zakher A, Huber U, Pescia G, Schneider H. A sensitive enzyme immunoassay for pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): a possible first trimester method of screening for Down syndrome and other trisomies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1995;256(4):185-92.
152. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(4):839-51.
153. El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(6):1056-64.
154. Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(6):546-51.
155. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):57-73.
156. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, et al. Placental alpha microglobulin-1 compared with fetal fibronectin to predict preterm delivery in symptomatic women. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):1183-91.
157. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191-203.

158. Dzikowska-Diduch O, Domienik-Karłowicz J, Górska E, Demkow U, Pruszczyk P, Kostrubiec M. E-selectin and sICAM-1, biomarkers of endothelial function, predict recurrence of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2017;157:173-80.
159. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P, et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the “great obstetrical syndromes”. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(13):2113-36.
160. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses— a review. *Placenta*. 2002;23:S136-S41.
161. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, et al., editors. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Seminars in perinatology*; 2003: Elsevier.
162. Iams JD, Applegate MS, Marcotte MP, Rome M, Krew MA, Bailit JL, et al. A statewide progesterone promotion program in Ohio. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(2):337-46.
163. Bolla D, Gasparri ML, Badir S, Bajka M, Mueller MD, Papadia A, et al. Cervical length after cerclage: comparison between laparoscopic and vaginal approach. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(4):885-90.
164. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(1):148-55.
165. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(1):181-9.
166. Çok T, Özdemir H, Kalaycı H, Yetkinel S, Aytaç PÇ, Tarım E. Preterm eylemin önlenmesi amacıyla servikal serklaj uygulanan hastaların 4 yıllık tek merkezli sonuçları. *Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi*. 2016;24(1).
167. Schmuuder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(4):527-36.
168. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS, editors. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2014: Elsevier.
169. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(6):421-6.

170. Ruddock NK, Shi S-Q, Jain S, Moore G, Hankins GD, Romero R, et al. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(4):391. e1-. e7.
171. Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, et al. Prevention of Preterm Birth in Triplets: An Evaluation of 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(2 Pt 1):285.
172. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(1):27-37.
173. Dekker GA, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NA, Roberts CT. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS one*. 2012;7(7):e39154.
174. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):462-9.
175. Committee SfM-FMP. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5):376-86.
176. Hauth JC, Gilstrap III LC, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 α -hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;146(2):187-90.
177. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
178. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(1):27-44.
179. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2379-85.
180. O'Brien J, Adair C, Lewis D, Hall D, Defranco E, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):687-96.

181. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(1):42. e1-e18.
182. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e155.
183. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(12):1190-8.
184. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
185. No RG-tG. 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London: RCOG. 2010.
186. Cannie M, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;42(4):426-33.
187. McCall CA, Grimes DA, Lyerly AD. "Therapeutic" bed rest in pregnancy: unethical and unsupported by data. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(6):1305-8.
188. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(5):1089-92.
189. Promislow JH, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Anderson JJ. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1077-83.
190. Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Nobel. 2001:733-4.
191. Şener T. Preterm eylem ve doğum. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS Güneş Kitabevi, Ankara. 1996:1465-80.
192. Harger JH. Cervical cerclage: patient selection, morbidity, and success rates. *Clinics in Perinatology*. 1983;10(2):321-41.

193. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9828):1800-6.
194. Hui SYA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *American journal of perinatology*. 2013;30(04):283-8.
195. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).
196. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e6226.
197. NAYKI C, Murat İ, YILDIRIM Y, TINAR Ş. Comparison of Nifedipine and Hydration+ Sedation in the Treatment of Preterm Delivery: A Prospective Clinical Study. *Meandros Medical And Dental Journal*.8(1):23-6.
198. Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery: an overview. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(8):687-704.
199. Caritis SN, Chiao J, Moore JJ, Ward SM. Myometrial desensitization after ritodrine infusion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1987;253(4):E410-E7.
200. Perry Jr KG, Morrison JC, Rust OA, Sullivan CA, Martin RW, Naef III RW. Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(4):1273-7.
201. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(5):869-77.
202. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineberg N, Peleg D. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1134-40.
203. Food U, Administration D. FDA Drug Safety Communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. 2011. Silver Spring, MD: FDA Available at: <http://http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm> Accessed October. 2012;29.
204. Food U, Administration D. Terbutaline label change: warnings against use for treatment of preterm labor. Accessed Apr. 2011;4.
205. Respondek M, Weil S, Huhta J. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995;5(2):86-9.

206. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(9):563-72.
207. Moutquin J-M, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(5):1191-9.
208. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille J-C, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(5):1173-83.
209. in WAvBaSGPal. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2001;108(2):133-42.
210. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(3).
211. Wolf H, Huusom L, Weber T, Piedvache A, Schmidt S, Norman M, et al. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ open*. 2017;7(1):e013952.
212. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1).
213. Elliott JP, Lewis DF, Morrison JC, Garite TJ. In defense of magnesium sulfate. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(6):1341-8.
214. Jacquemyn Y, Zecic A, Van Laere D, Roelens K. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(5):969-75.
215. Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia*. 2003;50(2):172-8.
216. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;106(7):736-9.
217. Lees C, Lojacono A, Thompson C, Danti L, Black R, Tanzi P, et al. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94(3):403-8.
218. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R, Group CPLNT. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(1):37.e1-. e8.

219. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7).
220. Bolden JR. Acute and chronic tocolysis. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2014;57(3):568-78.
221. Kagan K, To M, Tsoi E, Nicolaides K. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:52-6.
222. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9606):75-84.
223. Mathews T, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2007;55(14):1-32.
224. van Baaren G-J, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(6):1185-92.
225. Vander Tuig BI, Ehsanipoor RM. Sonographic Cervical Length Assessment. *Topics in Obstetrics & Gynecology*. 2014;34(17):1-7.
226. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1404-7.
227. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2):130. e1-. e6.
228. Conde-Agudelo A, Papageorghiou A, Kennedy S, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(9):1042-54.
229. Krauss T, Emons G, Kuhn W, Augustin HG. Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy. *Clinical chemistry*. 2002;48(9):1418-25.
230. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1(1):122.
231. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:17-42.

232. Mendelson CR, Montalbano AP, Gao L. Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;170:19-27.
233. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutrition reviews*. 2007;65(suppl_3):S194-S202.
234. Andraweera P, Dekker G, Roberts C. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human reproduction update*. 2012;18(4):436-57.
235. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Chemokines as mediators of neovascularization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(11):1928-36.
236. Laudanski P, Raba G, Kuc P, Lemancewicz A, Kisielewski R, Laudanski T. Assessment of the selected biochemical markers in predicting preterm labour. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(12):2696-9.
237. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. Early-or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Annals of medicine*. 2017;49(1):1-10.
238. Cruciani L, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Mazaki-Tovi S, et al. Pentraxin 3 in amniotic fluid: a novel association with intra-amniotic infection and inflammation. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(2):161-71.
239. Martin LF, Moço NP, Ramos BR, Camargo RP, Silva MG. Pentraxin-3 concentration in the amniotic fluid of women at term, in spontaneous preterm labor and when not in labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;176:86-9.
240. Cruciani L, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Mazaki-Tovi S, et al. Pentraxin 3 in maternal circulation: an association with preterm labor and preterm PROM, but not with intra-amniotic infection/inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(10):1097-105.
241. Guo Y, Long X, Yao S. Correlation between the myometrial thickness in the second trimester and preterm delivery in a prospective study. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2015;50(2):108-11.