



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

SERUM UNKONJUGE SERBEST ESTRİOL'ÜN PRETERM DOĞUM TANISINDAKİ ETKİNLİĞİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mesut KÜÇÜKOSMANOĞLU

Antalya-2004



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

SERUM UNKONJUGE SERBEST ESTRİOL'ÜN PRETERM DOĞUM TANISINDAKİ ETKİNLİĞİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mesut KÜÇÜKOSMANOĞLU

Tez Danışmanları :
Prof.Dr. Bilal TRAK
Yrd.Doç.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya-2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımnda değerli yardım ve katkılarımlı esirgemeyen tez danışmanı hocalarımlı Sayın Prof.Dr.Bilal TRAK ve Sayın Yrd.Doç. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU, Anabilim Dalımlı Başkanlı Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Prof. Dr.Mine ÜNER, Sayın Doç.Dr. Tayyup ŞİMŞEK, Sayın Yard.Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Sayın Yard.Doç.Dr. Münire AKAR, Sayın Öğr.Gör.Dr. Sinan KURŞUN'a, asistan arkadaşlarımlı, eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Mesut KÜÇÜKOSMANOĞLU

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-27
2.1. Erken doğum ve erken doğum eyleminin tanımı.....	3-7
2.2. Erken Doğum Eyleminin epidemiyolojisi.....	7-13
2.3. Erken doğum eyleminin fizyopatolojisi.....	13-18
2.4. Erken doğumun tanısında kullanılan yöntemler.....	18-27
2.4.1.Servikal değişiklikler.....	18-19
2.4.2.Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi.....	19-22
2.4.3.Uterus kontraksiyonları.....	22
2.4.4.Biyokimyasal belirteçler.....	22-26
2.4.5.Fetal fibronektin.....	26-27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28-29
4. BULGULAR.....	30-40
5. TARTIŞMA.....	41-54
SONUÇ.....	55
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	57-70

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AFP	Alfa Fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ART	Asisted Reproductive Technology
AUSG	Abdominal Ultrasonografi
cAMP	Siklik Adenosin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanosin Monofosfat
CRH	Kortikotropin RelasingHormon
CRP	C reaktif protein
CSF	Koloni Stimulan Faktör
DES	Dietilstilbestrol
DHEAS	Dehidroepiandrosteronsülfat
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol
FFN	Fetal Fibronektin
HSD	Hidroksisteroid Dehidrogenaz
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
MMP	Matriks Metalloproteinaz
PEMR	Preterm Erken Membran Rüptürü
PGI2	Prostasiklin
PTH-Rp	Paratiroid Hormon-related peptid
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi

“Alfabetik sıraya göre yazılmıştır”

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik

Sayfa

Grafik 4.1. 1. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	33
Grafik 4. 2. 1. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	34
Grafik 4.3. 2. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	35
Grafik 4.4. 2. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	36
Grafik 4.4. 2. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	37
Grafik 4.6. 3. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim.....	38
Grafik 4.7. 3. ve 4. grup arasındaki servikal uzunluk ve doğum haftası arasındaki ilişki	39
Grafik 4. 8. 3. ve 4. grup arasındaki servikal uzunluk ve doğum haftası arasındaki ilişki	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Prematüre bebeklerde doğum haftasına göre yaşam oranları.....	5
Çizelge 2.2. Prematüre bebeklerde gözlenen problemler.....	6-7
Çizelge 2.3. Erken doğum nedenleri ve görülme sıklıkları	8
Çizelge 2.4. Erken doğum için yüksek risk oluşturan nedenler.....	8
Çizelge 2.5. Erken doğuma sebep olma olasılığı yüksek olan nedenler	9
Çizelge 2.6. Doğumun fazları.....	13
Çizelge 2.7. İnsanlarda doğum eylemini başlamasında öne sürülen hipotez...	16
Çizelge 4.8. Bir hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri (1.grup).....	30
Çizelge 4.9. İki hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri(2.grup).....	30
Çizelge 4.10. Üç hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri(3.grup).....	31
Çizelge 4.11. Üçüncü haftadan sonra doğuran olguların demografik özellikleri(4.grup).....	31
Çizelge 4.12. 1.2.ve3. grubun 4. gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklı özellikleri.....	32
Çizelge 4 13. Üç hafta içerisinde doğuran ve doğurmayan olguların servikal uzunlukları.....	32

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm eylem, son adetın ilk gününden itibaren 20-37 haftalar (140-259 günler) arasında başlayan doğum eylemine denir, prematür doğumsa bu haftalar içinde gerçekleşen doğumdur. Prematür doğumlar anne açısından herhangi bir risk taşımazken, fetusta önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Konjenital anomalisi olmayan yenidoğanlarda ölümlerin %60-80 nedeni prematür doğumlardır(1). Anomalisi olmayan fetuslarda perinatal mortalite ve morbiditeyi yükselten en önemli etken olarak görülen, erken doğumun önlenmesi obstetriğin önemli konularından biridir, preterm doğum riski olan veya erken membran rüptürü gelişen gebelerde antenatal takiplerin iyi yapılması, bu hastalarda doğum eylemini durdurmaya yönelik girişimlerin ivedilikle uygulanması, eylem durdurulamıyorsa doğum zamanının iyi belirlenip, perinatal bakım olanaklarının yeterli olduğu merkezlerde doğumun gerçekleştirilmesi yenidoğan mortalite ve morbiditesini azaltmaya yönelik önemli girişimlerdir. Anomalisi olmayan bebeklerde, perinatal ve neonatal ölümlerin araştırıldığı bir çalışmada perinatal ölümlerin %62'sinin, neonatal ölümlerin ise %85'inin 22 ile 37. haftalar arasında doğan bebeklerde geliştiği tespit edilmiştir.

Günümüzde, bebeklerin yaklaşık % 7 kadarı 2500 gr veya altında doğmaktadır.Neonatal ölümlerin üçte ikisi bu tür düşük ağırlıklı bebeklerle ilgilidir. Ayrıca, 1500 gr veya altında doğan tüm bebeklerin % 1.5'i neonatal ölümlerin yarısını oluşturmaktadır. Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde fiziksel ve mental ciddi sorunlar gelişmektedir. Komplikasyonların giderilmesi ve rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal şartlardaki bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır. Teknoloji ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık gebelikte rastlanabilen pek çok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların sıklığında önemli bir azalma

bulunmamaktadır, epidemiyolojik , klinik ve çevresel faktörler preterm doğumun artmasına neden olmaktadır. Bu risk faktörlerinin erken belirlenip, prenatal bakımdaki geleneksel yaklaşımın modifiye edilmesinin preterm doğum sıklığını azalttığı düşünülmektedir(1).

Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla beraber Amerika Birleşik Devletlerindeki 37. gestasyon haftasından önce doğum oranı 1990'da %10.6 iken bu oran 2001'de %11.9 oranında tespit edilmiştir(2).

Preterm doğumların %20-25'i anne ve fetusa bağlı sebeplerden (iatrojenik, maternal ve fetal endikasyonlar) gerçekleşen doğumlar, %25-40'ı membranların erken yırtılmasından, %40-50'si ise spontan olarak gelişen preterm eylem sonucudur(1). Erken doğumun patofizyolojisini açıklayacak bir çok verinin elde edilmesiyle son yıllarda erken doğumun saptanmasında pek çok yeni tekniğin kullanımını gündeme gelmiştir. Geçen 10 yıl içerisinde preterm doğum için risk altında olan kadınlara yönelik objektif veriler sağlayan tanısal yöntemler bulunmuştur. Bunlar servikal uzunluk ölçümü fetal fibronektin tespiti, tükrük estriol ölçümü ve diğer biyokimyasal belirteçler olup, konuyla ilgili çok sayıda literatür yayınlanmıştır. Tükrük estriol düzeyinin preterm doğumun tahmin edilmesinde yararlı bir markır olduğu düşünülmüş, ilk çalışmalarda idrar ve plazma estriol seviyesi genellikle fetusun iyilik halinin tespitinde kullanılmış fakat sonraki araştırmalarda perinatal sonuç üzerine anlamlı bir katkısının olmadığı sonucuna varılmıştır(1).

Yenidoğan mortalitesi ve morbiditesinde çok önemli bir yer tutan preterm eylemi tanımak ve ona yönelik tedbirleri almak obstetrisyenler açısından önemli olup, bizim bu çalışmadaki amacımız daha önce preterm eylem tanısında kullanılabileceği tespit edilen, hakkında çeşitli çalışmalar yapılan tükrük estriol artışından yola çıkarak serum estriol seviyesinin preterm eylemi tanımadaki etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Erken doğum ve erken doğum eyleminin tanımı:

Miadında gebelik: 37.gebelik haftasını tamamlamış gebelikler miadında gebelik olarak tanımlanır.

Erken doğum: Son adet tarihine veya özellikle ilk trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümle tespit edilmiş gebelik haftasına göre 20. gebelik haftası ile 37. gebelik haftası arasında gerçekleşen doğumdur. Erken doğum eylemi ise bir çok kaynak tarafından farklı tanımlansa da genel kabul gören kriterleri, gebeliğin 37. haftasından önce en az 30 dakika süre ile her 10 dakika içinde 2 kontraksiyonun olması ve bu kontraksiyonların servikal dilatasyon ve silinme ile sonuçlanmasıdır. Bir diğer tanımlamada 1 saatte 6 veya 20 dakikada 2 kontraksiyonun olması, buna eşlik eden servikal değişikliklerin tespit edilmesidir ki hasta bu kontraksiyonları kendisi hissetmeyebilir. Preterm eylemde uterin kontraksiyonlar başlangıçta sıklıkla ağrısızdır. Menstruasyondakine benzer kasılmalar ve kramplar olabilir. Bel ağrısı ve pelvik bası hissi, devamlı özelliindedir. Hastaların % 30-50'sinde vajinal akıntıda ani artış olabilir. Belirtilen semptomların varlığı hastanın yakın takibe alınması için önemli ipuçlarıdır. Ancak bu bulguların preterm eylem dışında normal gebelerde de olabileceği unutulmamalıdır.

Preterm eylem tehdidi ise servikal değişiklik olmadan kontraksiyonların olmasıdır. Preterm eylem tanısında kullanılacak kriterler:

Her 10 dakikada en az 2 kontraksiyonun olması.

Kontraksiyonların en az 30 saniye sürmesi.

Progresif servikal değişiklik olması.

Servikal dilatasyonun 2 cm'den fazla olması.

Servikal silinmenin % 80'den fazla olması.

İlk muayenede servikal dilatasyon ve silinmenin daha az olduğu hastalarda, en az 30 dakika en çok 2 saat sonra yapılan muayenede dilatasyon ve silinmede artış tespit edilmesi; veya son iki hafta içerisinde

muayene olmuş hastada daha sonraki muayenelerde servikal değişikliklerin tespit edilmesi preterm eylem olarak değerlendirilebilir.

Son kırk yılda obstetrik alanında kaydedilen ilerlemelere rağmen preterm doğum insidansında azalma gözlenmemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde preterm doğum yaklaşık %11 civarında iken Avrupa ülkeleri verilerinde %5-7 oranı bildirilmektedir(3).

Erken doğum eylemi tanısını her zaman çabuk ve kesin olarak koymak güçtür. Birçok Avrupa ülkesinde 28. gebelik haftasına kadar olan vakalar düşük olarak kabul edilirken, Amerika Birleşik Devletler'in de düşük sınırı 24. haftaya kadar çekilmiştir. Aslında 22.5 haftalık doğup yaşatılan vakalar rapor edilmesine rağmen, 25 ile 26. haftalar civarında veya 750 gr ağırlığa sahip bebeklerin yaşatılma oranı %50'dir(4). Son yıllarda ilgi özellikle 32 haftadan önce olan preterm doğumlar üzerine odaklanmış olup (tüm doğumların %1-2'si) perinatal mortalitenin yaklaşık %60'ı uzun dönem nörolojik problemlerinde yaklaşık %50'si bu popülasyonda oluşmaktadır. Neonatal yaşam oranı gebelik haftası ile korele olup, terme yaklaştıkça artmaktadır. 25. hafta civarında %50 olan bu oran 28.-29. haftalarda %90'lara kadar çıkmaktadır.(3) Yenidoğanlar kilolarına göre değerlendirildiği zaman 500 ile 600 gr arasındaki bebekler yaklaşık %20 oranında yaşam şansı bulurken 1500 ile 1600 gr civarındaki bebeklerde bu oran %85-90'larda gözlenir(5).

Amerika Birleşik Devletlerin de 22 , 23 haftalık gebelikler %20- 30 oranında yaşatılmakta, çizelge 2.1 de görüldüğü gibi özellikle 22 ile 28. haftalar arasında gebelik haftası arttıkça yaşam şansı da yükselmektedir(3).

Çizelge 2.1. Prematüre bebeklerde doğum haftasına göre yaşam oranları

Gestasyonel yaş	Yaşam şansı (%)	Haftaya göre şans artışı(%)
21	0	-
22	Nadir	-
23	25	25
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99+	<1
35	99+	<1

Prematüre bebeklerde görülen major problemler organ immatüritesine bağlı olup, doğum haftası ilerledikçe erken doğuma bağlı gelişen problemlerde azalmaktadır. Bu bebekler kısa dönem içinde gelişen problemleri (respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriosus, intraventricüler hemoraji ,sepsis vb.) atlatsalar bile daha sonraki dönemlerde genellikle nörolojik sorunlarla karşımıza çıkmaktadırlar. (mental reterdasyon, davranış bozuklukları, okul performansında yetersizlik, görme ile ilgili problemler vb.) Serebral palsi uzun dönem nörolojik problem olup özellikle bebeklerde nonprogresif motor disfonksiyon vardır, yaşayan yenidoğanlar arasında %0.2 oranında görülür.

Yalnız 1000 gr altı doğan bebeklerde serabral palsi gelişme rölatif riski terme oranla 40 defa daha fazladır, bu bebeklerde %8-10 oranında görülür(3).

Erken doğan bebeklerde görülen en önemli hastalıklar organ immatüritesine bağlıdır .

Çizelge 2.2. Prematüre bebeklerde gözlenen problemler(5).

Respiratuar sistem

Respiratuar distress sendromu

Bronkopulmoner displazi

Pneumothoraks ,pneumomediastinum

Pulmoner hipoplazi

Pulmoner hemoraji

Apne

Kardiovasküler sistem

Patentductusarteriosus

Hipotansiyon

Hipertansiyon

Bradikardi

Hematolojik sistem

Anemi

İndirek hiperbuliribinemi

Subkutan, organ(adrenal,karaciğer) hemorajileri

Dissemine intravasküler koagulopati

Vitamin K eksikliği

Hidrops (immün, nonimmün)

Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal fonksiyonlarda yetersizlik

Nekrotizan enterokolit

Direk hiperbuliribinemi

Metabolik- endokrin sistem

Hipokalsemi

Hipoglisemi

Hiperglisemi

Uzamış metabolik asidoz

Hipotermi

Santral sinir sistemi

İntraventriküler hemoraji

Periventriküler leukomalacia

Hipoksik iskemik ensefolopati

Retinopati

Kernikterus

Hipotoni

Renal sistem

Renal tubüler asidoz

Hiponatremi

Hipernatremi

Hiperkalemi

Renal glukozuri

2.2.Erken doğum eyleminin epidemiyolojisi:

Preterm doğuma neden olan faktörler iki kategoride incelenebilir;

1)Spontan preterm doğumlar.

2)Maternal veya fetal endikasyonlardan kaynaklanan preterm doğumlar. Aşağıda neden ve sıklıklarına göre bunlar belirtilmiştir(6).

Çizelge 2.3. Erken doğum nedenleri ve görülme sıklıkları

Neden	Sıklık
Spontan preterm doğum	%31-50
Multipl gebelikle ilişkili nedenler	%12-28
Preterm erken membran rüptürü	%6-40
Hipertansiyon	%12
İntrauterin gelişme geriliği	%2-4
Antepartum hemoraji	%6-9
Servikal yetmezlik-uterin malformasyon	%8-9

Erken doğum eylemine neden olabilecek epidemiyolojik faktörlerden bazılarının kesin preterm eyleme neden olduğu bilinsede ,diğerleri hakkında net veriler mevcut değildir. Bunlardan hastada yüksek risk oluşturan sebepler çizelge 2.4 de, erken doğuma neden olma ihtimali yüksek olanlar çizelge 2.5 de gösterilmiştir(4).

Çizelge 2.4. Erken doğum için yüksek risk oluşturan nedenler

Uterin anomaliler
Çoğul gebelikler
Servikal yetmezlik
Öyküde preterm doğum olması
Üriner sistem enfeksiyonları
İzah edilemeyen yüksek maternal Alfa fetoprotein
Bakteriel vajinozis
Düşük sosyoekonomik seviye

Çizelge2.5. Erken doğuma sebep olma olasılığı yüksek olan nedenler

Sigara
Hipertroidi, böbrek hastalığı
Sık doğum yapmak
Maternal orgasm
Plesanta previa, plesanta dekolmanı
Koryoamnionit
Leiomyomlar
Hidroamnios (Anensefalisi olmayanlar)
Annenin ciddi enfeksiyon hastalıkları
Maternal sistemik hastalıklar
Situs anomalileri
Konjenital fetal anomaliler

Özellikle maternal sigara kullanımının preterm doğumla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Sigara gebeliğe ait komplikasyonları arttırarak preterm eylem riskini arttırmaktadır. Bunun yanısıra direk ilişkisi olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır. Günde 10 adetten fazla kullananlarda risk daha fazladır(7). Gebelikte toksik madde kullanımında preterm eyleme yol açabileceği vurgulanmaktadır. Bir çalışmada preterm doğum yapan hastalarda %17 oranında üriner toksik maddeye rastlanırken kontrol gurubunda %2.8 olduğu bildirilmektedir(9). Aynı çalışmada en fazla rastlanan toksik maddenin %58.3 oranıyla kokain olduğu belirtilmektedir. İdrarda kokain saptandığı zaman preterm doğum riskinin 4 kat daha fazla olduğu dikkati çekmektedir(9).

Gebelikler arasındaki sürenin kısa olmasının preterm doğumla ilişkisinin olduğunu belirten yayınlara olsada; bazı araştırmacılar tarafından bu durum kabul görmemekte, ilişkide önceki gebelikten oluşan açığın kısa dönemde kapatılamaması neden olarak gösterilmektedir. Etkilenme iki gebelik arasındaki süre 3 ile 18 ay arasında ise var olmakta, 18 ile 59 ay arası olanlarda risk

düşük oranda görülmektedir(10). Sosyoekonomik durum sıklıkla preterm eylemle ilişkili olmakla beraber, bağlantıyı analiz edip değerlendirmek oldukça güçtür. Çünkü bir çok faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir (ailenin gelir durumu , anne ve babanın çalışma durumları, eğitim seviyeleri, vb.) ırkında dahil edilerek yapıldığı en kapsamlı çalışmada preterm doğum yapan hastaların sosyoekonomik durumlarının daha alt seviyede olduğu sonucuna varılmıştır(11).

Maternal aneminin preterm doğumda etkisi olduğu bildirilmektedir; etki mekanizması olarak demir eksikliği sonucunda norepinefrin salınımının arttığı, buna ek olarak oluşan hipoksini CRH salınımını tetikleyerek preterm eylemi başlattığı düşünülmektedir(12). 1.ve2. trimester gelişen anemiler preterm doğumda etkili olup, 3.trimesterde oluşan aneminin preterm doğumla ilişkisi kurulamamıştır. Anemi ile preterm eylem ilişkisini değerlendiren retrospektif bir çalışmada 12.haftada gebelerin hemoglobin düzeyleri değerlendirilmiş, 9.5 altında olanlarda preterm doğum riski yüksek tespit edilmiştir. (13,14)

Genç anne yaşı (18-20 yaş altı) preterm doğum riskini arttırmakta sorun hem nullipar hemde multiparları kapsamaktadır(15). Başka bir çalışmada ise 44 yaş üzeri gebeler 20-25 yaş arası gebelerle karşılaştırılmış fark bulunamamıştır(16).

Geçirilmiş tahliye küretajların preterm doğuma olan etkisi araştırılmış, olgu serisi küçük bir araştırmada etkisiz olduğu belirtilmektedir(17). Ama, daha sonra yapılan 15 .727 birinci trimester gebelik sonlandırılması öyküsü bulunan hastalardan oluşan popülasyonda, sonlandırılan gebelik sayısı artıkça preterm doğum riskinin arttığı öne sürülmektedir(18).

Uterin malformasyonlu kadınların %25-47'sinde preterm doğum meydana gelmektedir, malformasyon farklılığına göre olaya bakacak olursak unikornus uterusu risk %17 olup, uterusun dublikasyon anomalilerinde ise

normal uterusu olan gebelere göre %29'a karşın %3'lük risk artışı vardır(19,20,21). serviksi etkileyen müllerian fusion anomalilerinde ve servikal fonksiyonlardaki bozukluklarda da preterm doğum gelişebilir.Uterin septumda plesanta yerleşim yerinde septum bulunması durumunda gelişecek ayrılma ve hemorajiden dolayı preterm doğum gelişebilir, inutero DES'e maruz kalan hastalarda ise oluşabilecek T şeklindeki uterusda preterm doğum nedeni olabilir(22). Ayrıca preterm doğum, gelişen bir myomada bağlı olabilir, bir çalışmada myoma uterusu olan gebelerde preterm doğum oranı %21.5 bulunmuş, ayrıca bu çalışmada en büyük korelasyonun myom çapı ile ilgili olduğu belirtilmekte, 6 cm ve üzerinde ise preterm doğumla ilişkisi artmaktadır.(23,24)

Maternal periodantal hastalıkta da perterm doğum gelişebildiği bildirilmektedir. Bu hastalarda gingivadaki PGE2 seviyesinde artış tespit edilmiş; bir çalışmada 124 gebeden 93 tanesi preterm doğum, 31 tanesi term doğum yapmış preterm gurupta periodantal hastalık yönünden anlamlı bir artış bulunmuştur(25).

Geçirilen servikal işlemlerin preterm doğuma neden olduğuna yönelik yayımlar dikkati çekmektedir. Özellikle konizasyondan sonra serviksteki kollajen miktarının azalması nedeniyle serviksin tonusunu kaybetmesi, servikal bezler çıkarıldığından mukusun azalıp asendan enfeksiyonların gelişiminin kolaylaşması ,ayrıca skar dokusuna bağlı membranların erken yırtılması preterm doğum ihtimalini arttıran faktörlerdir(26). Servikal karsinoma insutu olan hastalarda preterm doğum azda olsa normal populusyona göre fazla olmakla birlikte hastaya konizasyon uygulanmışsa risk daha da artmaktadır(27). Eğer uygulanan konizasyonun derinliği 10 mm'den fazla ise (lazer veya soğuk konizasyon) riskteki artış dikkat çekicidir(28). Kriyoterapi uygulanması ise preterm doğumla ilişkisiz bulunmaktadır(29).

Çoğul gebeliklerde preterm doğum oranı artmaktadır. Burada suçlanan mekanizma intrauterin volümün artmasına bağlı gelişen uterin distansiyon

(volüm artışı fetuslardan kaynaklanabileceği gibi ikizlerde anomali ihtimalinin yüksek olmasından dolayı gelişebilecek polihidroamnios ile ilgili olabilir) ve doğumu başlatmada tetikleyici mekanizma olarak düşünülen seks steroidlerinin artan üretimidir(30). Aslında multipl gebeliklerin artışındaki en büyük faktör ART 'nin son yıllarda daha fazla gündeme gelmesidir(31).

Epidemiyolojik , mikrobiyolojik ve klinik veriler infeksiyon ve preterm doğum arasında ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Maternal ve neonatal infeksiyonların ikiside preterm doğumlarda term doğumlardan daha fazla izlenmekte, gestasyonel yaşın azalması ile bu risk artmaktadır, intakt membrana sahip spontan preterm eylemi olan hastalarda özellikle düşük virulansa sahip mikroorganizmalar (ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, gardnerella vaginalis, peptostreptocococi, clamidia trachomatis trichomonas) neden olarak gösterilmektedir. Özellikle 30-32 haftadan önce olan doğumlarda gestasyonel yaşın azalması ile birlikte klinik infeksiyon ve histolojik korioamnionit sıklığı artmaktadır. Fetal membran kültüründe üreme olması 37.haftadan önce doğum yapanlarda %61 iken term doğumlarda %21 olarak tespit edilmiştir(32). Özellikle 30. haftadan önce olan preterm eylemlerde amniotik sıvı kültürlerinde üreme oranı yaklaşık %20-30 , 23.-24. haftalarda ise üreme olanların oranı %60'dır. Preterm doğumlarda infeksiyonun en az olduğu gebelik haftası özellikle 34. haftadan sonradır(33). İntrauterin infeksiyon dışında, sıklıkla üriner sistem enfeksiyonları olmakla birlikte çeşitli intraabdominal infeksiyonlardada preterm doğum hızı artmaktadır(34).

Creasy ve ark. 1980 yılında erken doğum açısında riskli popülasyonu ortaya çıkarmak için hastanın obstetrik, sosyal hikayesini ve günlük alışkanlıklarını içeren skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Tespit edilen total puanın onun üzerinde olması halinde hasta riskli grupta kabul edilmekle birlikte, sistemde preterm doğumla ilişkisinin yüksek olduğu bilinen bazı faktörlerinde bulunmasından (uterin anomali ,preterm doğum hikayesi, çoğul gebelik vb.) bu skorlama sistemi düşük riskli popülasyonda preterm eylemi

öngörmede yetersiz kalmaktadır. Kullanıldığı takdirde preterm eylem için sensitivitesinin %50'nin altında olduğu bildirilmektedir(35).

2.3.Erken doğum eyleminin fizyopatolojisi:

Erken doğum bir hastalık olarak tanımlanmaktan çıkıp sendrom olarak nitelendirilmeye başlanmıştır. Preterm doğumu önlemeye yönelik yapılacak müdahaleleri tespit edebilmek için ilk önce normal doğum mekanizmasını bilmemiz gerekmektedir. Gebelik süresince fetusun beslenmesi için hiç bir uyarana cevap vermeyen uterus gebelik süresinin sonuna doğru kendini doğuma hazırlar; bu esnada servikte yumuşama ve olgunlaşma gerçekleşir Tüm bu olaylar birbirinden net olarak ayrılamayan dört dönemde incelenmektedir:

Çizelge 2.6. Doğumun fazları

uterotropinler		uterotoninler	
FAZ 0	FAZ 1	FAZ 2	FAZ 3
Kontraktıl cevapsızlık	travaya hazırlık	Aktif travay	involüsyon
Progesteron	Östrojen	Oksitosin	Oksitosin
Prostasiklin	Prostaglandinler	Prostaglandinler	Endotelin-1
Relaksin		Endotelin-1	
Nitrik oksit			
PTH-rP			

Faz 0: Bu evrede uterus dışardan gelen uyarılara yanıtızsızdır,serviks rijittir, bu evredeki en etkin hormonun progesteron olduğuna inanılmaktadır ayrıca Prostasiklin(PGI2), Relaksin, Nitrik Oksit, Paratiroid Hormon-related peptid (PTH-Rp) de inhibisyonda rol alır. Tüm bu ajanların farklı yollarla etki ettiği düşünülse de sonuçta, hücre içerisindeki siklik adenosin monofosfat

(cAMP) veya siklik guanosin monofosfat (cGMP) düzeyini artırarak hücre içi serbest kalsiyumun azalmasına neden olurlar. Aynı zamanda kasılmaya neden olan uterotoninlerinde yıkılması gerçekleşir ve progesteron etkisiyle myometrial hücreler arasında iletimi sağlayan GAP junction oluşumu engellenir(36).

Faz 1: Uterus, uterotropinlerin etkisiyle doğuma hazırlanır. Bu fazın önemi myometrial hücrelerdeki GAP junctionların sayısının artmasıdır .

GAP junctionlar, myometrial hücreler arasındaki iletişim kanalları olup inorganik iyonlar ve küçük moleküllerin geçişine izin verirler. Sayıları çoğaldıkça myometrial hücreler arasındaki elektrik impluslarının iletim hızı artar myometriyumun koordineli çalışması sağlanır. Konnexin 43 proteininin GAP junctionların en önemli komponenti olduğu düşünülür. Östrojen bu proteinin yapımını uyarır, progesteron ise sentezini baskılar ve gebeliğin devamını sağlar(36). Gebe olmayan uteruslarda GAP junction sayısı çok azdır sayıları ve boyutları gebelik süresince artar, doğumdan sonra ise azalır. Progesteron çekilmesi uterusu sessiz durumdan kurtararak uterotoninlerin (Prostaglandinler,Oksitosin, Endotelin1)etkisine açık hale getirir. Buna dayanılarak *Garfield RE ve ark.* bir progesteron antagonisti olan RU-486 'yı kullanarak gebelerde GAP junction oluşumunun hızlandırılabilirdiğini göstermişlerdir(37). Gebeliğin sonlarına doğru gerçekleşen progesteron çekilmesi, koyun, inek gibi hayvanlarda gösterilebilmiştir. İnsanlarda ise kanda bu çekilme gerçekleşmiyor olsa da plesantada lokal düzeyde olabileceği düşünülmektedir(36). Myometrial hücrelerde progesteronun azalmış etkisi, östrojen etkisinin dominant olmasına neden olur; östrojen lipaz aktivitesini arttırarak servikal olgunlaşmayı sağlayan, aynı zamanda uterotonin olarak etki gösteren Prostaglandinin salınımını uyarır ve Prostaglandin reseptör sayısını arttırır, ayrıca hipotalamusa ve plesantaya etki ederek oksitosin salınımını uyarır, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını arttırır.

Faz 2: Aktif travay eyleminin olduğu dönemdir. Ağrılı uterus kontraksiyonları olur, servikal açılma ve silinme gerçekleşir, fetus doğar. Bu

evrede uterotoninler etkin rol oynar (Prostaglandinler, endotelin-1, oksitosin, PAF).

Faz 3: Puerperal hemostaz ve uterus involüsyonun gerçekleştiği dönemdir. Oksitosin ve endotelin-1 önemli rol oynar.

Tüm çalışmalara rağmen doğumun başlama evresini oluşturan Faz 0 'dan Faz 1'e geçişi sağlayan tetikleyici mekanizmanın ne olduğu netlik kazanmamıştır(36).

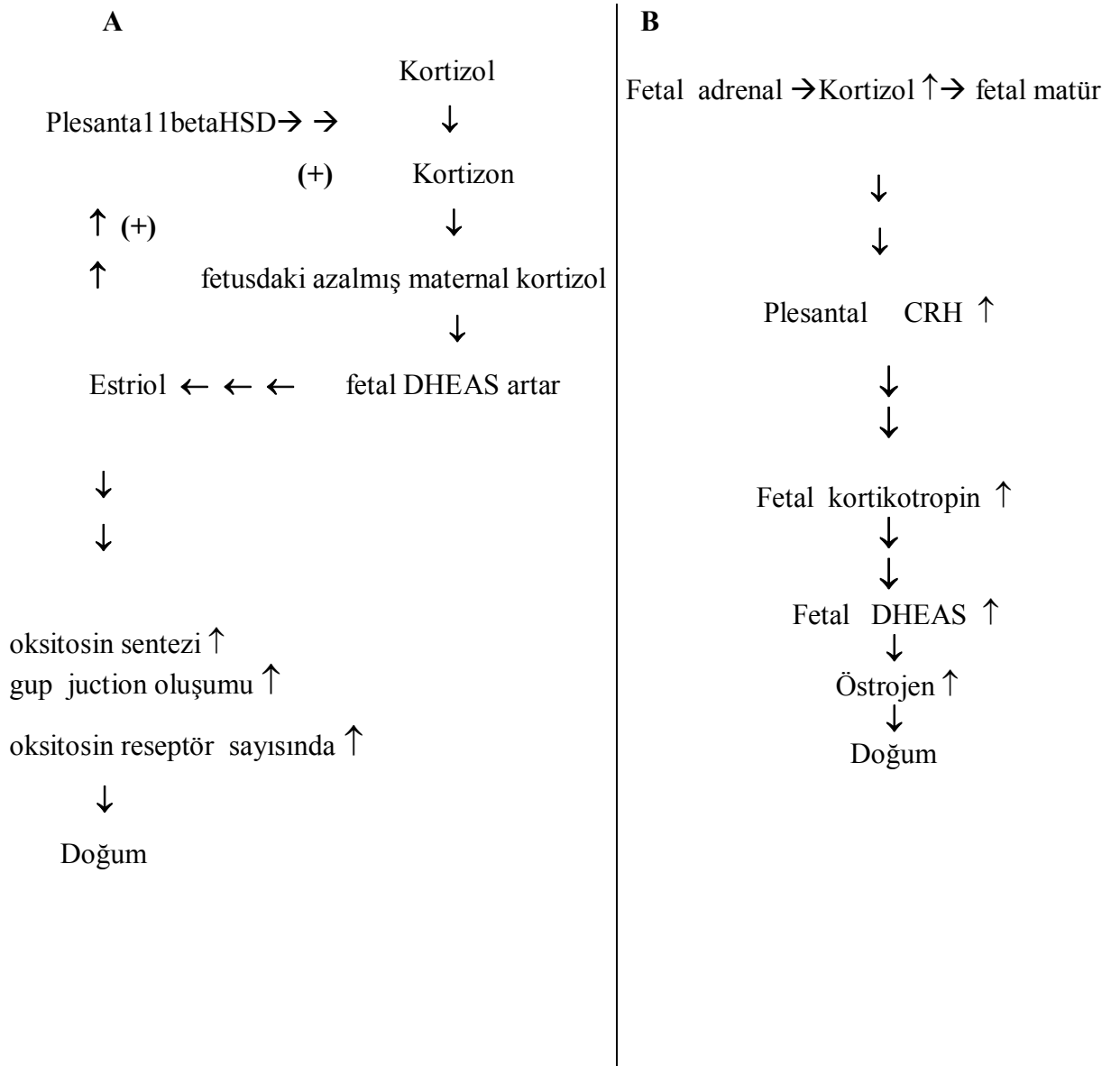
Doğumu tetikleyen mekanizmayı açıklayabilmek için çeşitli teoriler ortaya konulup modeller oluşturulmuştur. Koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarla memelilerdeki doğum ile ilgili bir çok fizyolojik özellikler tanımlanmıştır. Deneylerde doğum eylemini tetikleyen sinyalin fetusun beyninden geldiği düşünülmektedir, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksının çalışması sonucunda fetal beyinden çıkan sinyal, fetal hipofizi etkileyerek ACTH salgılanmasına neden olmakta, artan ACTH fetal adrenalleri etkileyerek kortizol üretilmekte, artan kortizol direkt veya indirekt olarak trophoblastlardaki 17 alfa-hidroksilaz ve 17-20 lizaz aktivitesini artırarak progesteronun, C19 steroidlerine (17alfa –OH progesteron , androstenedion vb) dönüşümü sağlamaktadır. Bu dönüşüm sonucunda elde edilen substuratlardan östrojen sentezi artmakta , progesteron salgısında östrojene nazaran azalma gerçekleşmektedir, sonuçta östrojenin yol açtığı fizyolojik ve biyokimyasal etkenler doğumun başlamasına neden olmaktadır(36). Fetal hipofizektomi veya adrenalectomi yapılan koyunlarda doğumun başlaması gecikmekte; buna karşın ACTH veya kortizol infüzyonu yapılanlarda travay başlamaktadır.

İnsanlarda doğum eyleminin başlaması bu modellerle açıklanamamaktadır. Öncelikle doğum eylemi başlamadan önce, insanlarda fetal adrenal bezden kortizol salgısının arttığı gösterilememiştir, insan plesantasında 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 desmolase aktivitesi tespit edilememiştir, İnsanlarda doğum eylemi başlamadan önce progesteron salgılanmasında veya

progesteronun plazma düzeyinde azalma olmamaktadır; insanlarda kortizol veya ACTH infüzyonu koyunlardan farklı olarak travayı başlatamamaktadır(36).

İnsanlarda doğum eylemini başlatan mekanizmada öne sürülen hipotез aşağıda şematize edilmektedir(38).

Çizelge 2.7. İnsanlarda doğum eylemini başlamasında öne sürülen hipotез



Çizelge 2.7. A'da görülebildiği gibi, gebeliğin ikinci yarısında yükselen östrojen plesantada bulunan 11 beta HSD(Hidroksi steroid dehidrogenaz)

enzimini stimüle eder , bu enzim de kortizolü inaktif metaboliti olan kortizona çevirir. Fetusa geçen kortizol azalacağı için, fetal hipotalamus üzerindeki baskılayıcı etki ortadan kalkar ve hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı aktive olur. Fetal kortizol ve DHEAS(Dehidroepiandrosteronsülfat) üretimindeki artış ile hem fetal matürasyon sağlanır, hem de DHEAS'dan üretilen östrojen sayesinde doğum eylemi başlar.

Çizelge 2.7.B'de görülebildiği gibi Plesantada üretilen CRH (kortikotropin relasing hormon) ,fetusa geçerek fetal anterior hipotalamusu uyarır. Hipotalamusta üretilen ACTH'nın (Adrenokortikotropik hormon) etkisiyle adrenallerde kortizol ve östrojen sentezi gerçekleşir. Kortizolün etkisi ile progesteronun etkisi baskılanır, artan CRH'nın pozitif feadback etkisi ile fetal adrenal uyarımı artar, ayrıca artan östrojen düzeyleride doğumun başlaması için gerekli etkiyi gösterir(38).

Bu hipotezde etkileşimler sonucunda oluşan mekanizma CRH'nın normal doğumdaki rolünü açıklamaktadır. Bazı çalışmalar CRH'nın erken ve anormal yükselişinin pretem doğumla ilişkisi olduğunu düşündürse de tek neden olarak gösterilmemektedir, preterm eylemin anlaşılıp oluş mekanizmasını açıklayabilmek için yapılan çalışmalar sonucunda fizyopatolojisinde 4 ana faktörün rol oynadığı sonucuna varılmıştır(39).

- 1)İnflamasyon
- 2)Desidual hemoraji
- 3)Uterusun aşırı distansiyonu
- 4)Normal doğum eyleminin erken aktivasyonu

Asendan mikrobiyal invazyon ile gerçekleşen amniyo-koryonik-desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyon sonucunda, bakteriyel ürünlere(endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından salgılanan inflamatuvar mediatörlerin [(Interlokin-1(IL-1), IL-6, IL-8, tümör nekrosis faktör(TNF),koloni stimulan faktör(CSF), vb] üretiminde artış olur. Bu olay amniyokoryonik zar ve

desiduada prostanoid birikimine yol açar. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de artırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar. Ayrıca prostanoid ve sitokinlerin etkisi ile amniyokoryonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan etkili enzimler, elastaz, kollejenaz aktive olarak servikal değişiklikler oluşur. Böylece koryon desiduadan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar.

Annede enfeksiyon ya da fetüste hipoksinin yol açtığı stres ortamı adrenal ve hipotalamik kökenli değişik hormonların salınmasına neden olur. Bunun sonucunda plesanta, desidua ve amniyokoryonda kortikotropin relasing hormon(CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostanoid üretimi dahada artarak kontraksiyonların şiddetinin ve sıklığının artmasına neden olur(38).

2.4.Erken doğumun tavisında kullanılan yöntemler:

2.4.1.Servikal değişiklikler

Serviksin anatomik olarak büyük çoğunluğu fibröz bağ dokusundan oluşur, (yaklaşık %85-90) düz kas oranı ise genel olarak %10-15 olup serviksin üst kısımlarında daha yoğun aşağılara doğru ise azalır. Serviksin bağ dokusu proteoglycanların oluşturduğu bir zemin üzerine dağılmış kollajen ve daha az oranda da elastin liflerden oluşur. Gebeliğin yaklaşık 10. haftasından itibaren kollajenaz aktivitesi artar; elastaz aktivitesi de gebeliğin daha ilerki dönemlerinde artar, sonuçta bağ dokusu yıkıma uğrayarak su oranı artar ve serviks yumuşar(36).

Uterusun İsthmus bölgesi ise kas dokusu içerir. Gebeliğin üçüncü ayından başlayarak isthmus uzar, genişler ve beşinci aydan itibaren uterusun alt segmentini oluşturmaya başlar(40). Gebeliğin son 5-6 ayında artan, Braxton-Hicks kasılmaları ile alt uterin segmentin incilmesi ve uterusun doğuma hazırlanması gerçekleşir(41).

Servikal muayene ile tespit edilebilecek bu değişikliklerin beklenen doğum tarihinden önce oluşması, preterm eylem yönünden uyarıcı olabilir.

Serviksin dijital muayenesi başlangıçta preterm eylemi tanımada en geçerli yöntem olarak değerlendirilmiş, etkinliğine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. *Stubbs TM ve ark.*'nin yaptığı çalışmada 28 ile 34 hafta arasındaki gebeler değerlendirilmeye alınmıştır, bu hastaların muayenesinde internal servikal os genişliği 1 santimetreye eşit veya üzeri yada servikal efasmanı %30'dan fazla olanlarda preterm doğum riskinin 1.8'den 4.2'ye yükseldiği tespit edilmiştir(42). *Leveno KJ ve ark.* ise 26 ile 30 hafta arasındaki gebeleri değerlendirmeye alarak, yapılan tek bir vaginal muayenenin preterm eylemi tahmin etmedeki rolünü araştırmışlar, 2 cm veya 3 cm servikal dilatasyon tespit edilen %8 olguda, preterm doğum insidansının % 27 olduğunu bulmuşlar. Dilatasyonu 1 cm veya altında olanlarda ise insidans % 2 olarak bulunmuş, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir(43). *Önderoğlu LS.* Bir çalışmasında dijital muayenede 2 cm' lik bir servikal dilatasyonun preterm eylemi tanımada %65 sensitivite ve %72.4'lük spesiviteye sahip olduğunu bildirilmektedir(44). *Bouyer J ve ark.*'nin çalışmasında servikal matürasyonu değerlendirmede kullanılan parametrelerin (internal os açıklığının 1 cm olması servikal uzunluğun 1 cm'den kısa olması , ağırlı uterin kontraksiyon varlığı) en az bir tanesinin preterm doğumların %25'inde saptandığı görülmektedir(45). Son çalışmalarda dijital muayenenin preterm eylemi tanımadaki etkinliği ultrasonografi(USG) ile yapılan servikal değerlendirmelerle karşılaştırılmış USG'nin daha etkin olduğu tespit edilmiştir(46).

2.4.2.Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Servikal uzunluk ölçümü son yıllarda gündemde olan preterm eylem tanısında başvurulan bir yöntem olup ultrasonografi ile elde edilen parametreler dijital muayenede oluşabilecek kişisel farklılıkları ortadan kaldırıp daha objektif veriler elde edilmesini sağlar. Ayrıca eksternal osu kapalı olan hastalarda dijital muayene ile internal osun değerlendirilmesi mümkün olamayacağından ultrasonografi bu olumsuzluğu ortadan kaldırır.*Okitsu O ve ark.* Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile internal os dilatasyonunu tespit ettiği 26 gebenin sadece onunda %38.5 dijital muayenede

dilatasyonu saptayabilmişlerdir(47). *Berghella V ve ark.* Servikal uzunluk ölçümünün preterm doğumu öngörmede servikal uzunluğun elle değerlendirilmesine oranla daha etkili olduğunu vurgulamışlardır.(48) Ultrasonografi ile serviksin yanısıra fetus ve intrauterin çevre hakkında da bilgi sahibi olunabilir.(plesantanın lokalizasyonu, polihidroamnios oligohidroamnios varlığı, dekolman plesantanın ayırtilmesi vb)

Servikal değerlendirmede, preterm eylem tanısında kullanılabilecek parametreler arasında servikal uzunluğun ölçümü, funneling (intenal os genişliği) varlığı ve servikal indeks $=(\text{funnel uzunluğu}+1/\text{servikal uzunluk})$ hesaplanması sayılabilir.Transvajinal ultrasonografi, transperineal ve abdominal ultrasonografiye oranla serviksi değerlendirmede daha etkilidir. Transabdominal yöntemde mesanenin dolu olması gerekmektedir, eğer mesanedeki idrar aşırı olursa veya proba fazla bası uygulanırsa, basınca bağı serviksin doğal yapısı bozulacağından yanlış bilgi edinilebilir. Servikal uzunluğun ölçümü yapılırken dikkat edilmesi gereken diğeri bir husus da ölçümün 16.haftadan sonra yapılmasıdır 16. haftadan önce yapılan ölçümlerde artmış bir variabilite söz konusu olup; bunun nedeni de serviks ile uterusun alt segmenti arasındaki ayırtilmanın bu haftalarda zor yapılmasıdır. *Rizzo ve ark* 'nın serviksi değerlendirmede önerdiği yol(49);

- 1) Hastalar muayeneden önce mesanelerini boşaltmalıdır.
- 2) Steril jel ve prob kullanılarak anterior vajinal forniksten ölçüm yapılır.
- 3) Longitudinal planda serviksin internal ve eksternal osu ile endoservikal kanal ayırtil edilir.
- 4) Ölçüm yapılırken serviksin doğal yapısını bozmamak için minimal bası uygulanır.
- 5) Servikal uzunluk ölçülür , funneling varlığı (internal os dilatasyon genişliğinin 5 milimetrenin üzerinde olması) araştırılır ve elde edilen bilgilerle servikal indeks hesaplanması yapılır.

6) Üç saat sonra hasta tekrar değerlendirilerek servikal uzunluktaki kısılma funneling'in genişliğindeki ve uzunluğundaki artma değerlendirilir.

Ultrasonografi asemptomatik hastalarda servikal uzunlukla preterm doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılabileceği gibi; preterm doğum semptomları olan hastalarda tanının kesinleştirilmesinde de faydalıdır. *Iams ve ark.* asemptomatik tekil gebeliklerde servikal uzunluk ve preterm doğum bağlantısını araştırmışlar; 24. haftada yapılan değerlendirmede hastaların servikal uzunlukları ölçülmüş ve 40mm üstünde servikal uzunluğu olanlara göre preterm doğum yapma relatif riskleri hesaplanmış 35 mm ve altı için risk 2.35, 30 mm ve altı için 3.79, 26 mm ve altında 6.19, 22mm ve altında 9.49 tespit edilmiştir(50). Spontan preterm doğum öyküsü olan gebelerde rekürrens oranı ile servikal uzunluk arasında güçlü bir bağlantı vardır. "Preterm Prediction Study" çalışmasında rekurrent preterm doğumlar değerlendirilmiştir. Çalışmada gebelerde 24. haftada servikal uzunluk ölçümü yapılmış; 25 mm ve altında servikal uzunluğu tespit edilen olgularda 35. haftadan önce doğum oranı %31, 26 ile 35 mm arası tespit edilenlerde %16, 36 mm ve üzerinde tespit edilenlerde %8 bulunmuştur. Eğer gebelerde ilk doğum termde ise servikal uzunluğu 25 mm ve altında olanlarda 35. haftadan önce doğum oranı % 8, 26 ile 35 mm arasında olanlarda %4, 36 mm ve üzerinde ise %2 tespit edilmiştir(51). Servikal uzunluk vajinal ultrasonografi ile değerlendirildiğinde kısa serviksi olan riskli hastalarda %11.3 preterm doğum olurken kontrol grubunda %2.8 preterm doğum gözlenmiş, aynı çalışmada internal osu 5 milimetreden fazla dilate olanlarda %33.3 kontrol grubunda ise %3.5 preterm doğum gerçekleşmiştir(47). Preterm eylem öntanısı konulan gebelerin %70'inden fazlası preterm doğuma ilerlemiyor.*Tsoi E ve ark* Çalışmalarında düzenli ağrıları olan preterm eylem öntanısına sahip hastalardan servikal uzunluğu 15 milimetreye eşit veya altında olanların preterm eylem olarak kabul edilmesinin gerektiği sonucuna varmışlardır(52). *Shi ve ark.* Çalışmalarında servikal uzunluğun cut-off değeri 26 mm alınırsa preterm eylemi tanımda %100 sensitivite %81 spesiviteye %55 pozitif prediktif değere sahip olduğu sonucuna varmışlar(53). *Iams JD ve ark.*'nın çalışmasında

servikal uzunluk ile preterm doğum arasındaki ilişki araştırılmış preterm doğum yapan tüm gebelerin servikal uzunlukları 30 milimetrenin altında tespit edilmiştir(54). *Murakawa H ve ark.* çalışmalarında servikal uzunluğu 30 mm altında olan hastalar preterm doğum açısından riskli kabul edilmeli, 20 mm altındakiler ise hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli sonucuna varmışlardır(55).

2.4.3. Uterus kontraksiyonları

Hastanın uterus aktivasyonunun monitorizasyonu, başlangıçta preterm eylemi tahmin etmede kullanılmış, saatte 6 kontraksiyon olması yüksek risk kabul edilmiştir. Değerlendirmenin sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Hastanın kontraksiyonu algılaması her zaman kolay olmadığından dolayı, erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde etkin bir ölçüt olarak kabul görmemektedir. Kontraksiyonların takibi amacıyla hasta tarafından uygulanabilen taşınabilir aletler geliştirilmiştir. Bu aletler ile ilgili yapılan çalışmada, hastaların bir kısmıyla preterm eylem semptomları yönünden günlük, diğer grupla haftalık, bir kısmıyla ise uterin aktivasyonunun monitorizasyonu ile beraber günlük irtibat kurulmuştur. Üç grupta da preterm doğum oranı %13-14 olup, uterin aktivasyonunun monitorizasyonu veya hastayla kurulan iletişimin perinatal sonuca iyi yönde etkisi gösterilememiştir(56).

2.4.4. Biyokimyasal belirtgeçler

Prematür eylem patogeneğinde sorumlu tutulan bir çok faktör olduğundan bunları ortaya çıkarmaya yönelik biyokimyasal belirteçler üzerinde yoğunlaşmıştır. Sorumlu tutulan faktörlerden biri de asendan yolla gelişen intrauterin enfeksiyonlar olduğundan çalışmalar bunların tespitine yönelmiştir. Bu konuyla ilgili araştırmalar subklinik enfeksiyonların tanısında kullanılan akut faz reaktanlarının takibi, inrauterin enfeksiyon ve buna sekonder üretilen

sitokinlerin artan oranlarının tespiti olup, konuyla ilgili yapılan çalışmalara aşağıda kısaca değinilmiştir.

C reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktanıdır preterm eylemi olan hastalarda kan değerinin yükseldiği düşünülmektedir, *Hvilsom ve ark.*'nin çalışmasında serumda 7.6 mg/dl üzerinde tespit edilen CRP preterm doğum riskinde yaklaşık 2 katlık artış yapıyor.(57) *Watts DH ve ark.*'da serum CRP değeri 1.5 mg/dl'den yüksek olan preterm eylem semptomlu hastalardan %79'unun 7 gün içerisinde doğum yaptığını, normal tespit edilen hastalarda ise bu oranın %33 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda CRP yüksekliği ile amniotik sıvı kültüründeki üreme arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur(58).

Asemptomatik hastalarda yapılan bir diğer araştırmada yüksek tespit edilen alkalen fosfataz(ALP), alfa fetoprotein (AFP) ve CRP ile preterm doğum arasında ilişkili bulunmuştur(59). Aslında intrauterin enfeksiyondan dolayı sitokinlerin amniotik sıvıdaki düzeylerinin artması prematür eyleme neden olan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Sitokinlerin düzeyini arttıran faktörlere örnek olarak; stres, asendan genital enfeksiyonlar ve desidual kanama verilebilir sitokinler serum ve lokal dokuda artarak, desidua, fetal membranlar ve servikte ekstraselüler matriks yıkımında etkili olan, proteazların aktive olmasına neden olurlar. İnterlökin-1 (IL-1) artışı ile kollegenaz aktive olur ve servikal değişiklikler gerçekleşir. İnflamatuvar sitokinler, IL-1 ve tümör nekrozis faktör(TNF) tarafından yönlendirilir. Bu sitokinler doğrudan fetal membranlarda ve desiduada prostoglandinlerin birikimine neden olur. Bu etkiler interlökin-6(IL-6) üretimindeki artışla daha da kuvvetlenir, Aynı zamanda IL-1 ve protein kinaz C agonistlerinin etkisi ile amniyotik, koryonik, desidual ve servikal hücrelerde interlökin-8 (IL-8) üretimi artar. IL-8'in intraamniyotik enfeksiyonu olan hastalarda artışı daha da belirgin olur. IL-8 etkisiyle lökositler bölgede toplanarak aktive olurlar ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteazlardan olan elastazın salınımına neden olurlar *Arntzen KJ ve ark.* TNF , IL-1 ve IL-6'yı histolojik koryoamnionit tespit edilen

hastalarda yüksek tespit etmişlerdir, bunlardan IL-1 koryoamnioniti olan hastaları tespitite daha etkili olup IL-6 ise preterm doğumda daha yüksek tespit edilmiştir, intrauterin enfeksiyonlar sıklıkla subklinik olup amnion sıvısında IL-6 düzeyinin ölçülmesini gerektirir, bu invaziv yöntemden kaçınmak için servikal sekresyonlarda sitokinlerin tespiti yapılabilir. *Rizzo ve ark.* servikal sekresyonlardaki sitokinlerin konsantrasyonları ile amnion sıvısındaki sitokinlerin konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir(49). Fetusun ve annenin strese olmasının, miadında ve erken doğumun oluşmasında etkin rol aldığı düşünülmekte.

Plesantal Kortikotropin relasing hormon (CRH) ve CRH mesanger RNA oranında gebeliğin son trimesterinde 50 katlık bir artış olur, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın artan CRH etkisi ile aktifleşmesi sonucunda fetal glukokortikoid ve estriol salgısında artış gerçekleşir.(38) Fetal stres durumlarında, örneğin uteroplesantal kan akımı yetmezliklerinde ve preeklampside CRH üretimi daha da artar. Bu gözlem stres nedenli erken doğum eylemlerinde CRH'nın önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Preterm doğumun oluşmasını açıklamakta kullanılan biyokimyasal süreçte CRH'nın maternal ve fetel stres sonucu plesantal, desidual ve amniokoryonik hücrelerden erken salgılanması prematür doğum patogeneğinde yer alır, aktive olan CRH tarafından aynı dokularda prastonoid üretimide artarak doğumun başlaması sağlanmış olur bu sistemde prostanooidlerin pozitif feedback etkileride söz konusudur(60). CRH üretiminin doğumun başlamasında etkin rol oynadığı düşündüren bu hipotezden yola çıkarak CRH ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Doğumun zamanlamasında plesantal bir saat işlevi gördüğü düşünülen CRH'nın, gebeliğin erken haftalarında aktivasyonu preterm doğumla ilişkili olabilir. *Calvin ve ark.* 18-20 haftalar arasında maternal kanda CRH düzeyinde artış olursa takip eden dönemde preterm doğumun gelişebileceğini belirtmekteler (61). Gebeliğin 28-36. haftaları arasında preterm eylem semptom ve bulguları nedeniyle hospitalize edilen ve 24 saat içerisinde doğum yapan

hastalarda CRH düzeyi kontrol gurubundaki sağlıklı gebelere göre 2-3 kat daha fazla bulunmuş, 28. haftadan daha önce doğuran preterm gebelerde ise hormon seviyesi normal olup bu hastalarda %80 histolojik koryoamnionitis varlığı tespit edilmiştir(62). *Jay D ve ark.*'da buna benzer bir tespitte bulunarak 28 haftadan küçük gebeliği olan hastalarda preterm eylem tanısında, gerçekleşen lokal inflamasyona sekonder oluşan biyokimyasal belirteçlerin fetal fibronektin (FFN) gibi daha etkin, 32.-33. gebelik haftalarında ise fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal akstaki hormonların artmış oranlarının tespitinin daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır(39).

Doğumun patogenezi açıklamaya yönelik öne sürülen teoride, ayrıca CRH aktivasyonu sonucunda plasentada artan östrojen üretiminde suçlanmış artan östrojenler lokal ve sistemik bazı değişikliklere neden olarak doğum eylemini başlatmaktadır. Gebe kadınlarda anne ve fetal kaynaklı dehidroepiandrosteron (DHAS) kullanılarak plasentada aromataz enzim sistemiyle estradiol(E2) ve estron (E1) üretimi gerçekleşir, bu hormonların üretiminde anne ve fetus eşit oranda katkıda bulunur, estriol (E3) üretiminde ise ana kaynak fetal sürrenal bezden elde edilen DHAS 'dır estriol üretiminin %90'nı buradan sağlar, DHAS fetal sürrenalde sentezlendikten sonra fetal karaciğerde 16 α -hidroksilasyon ile 16 α -hidroksidehidroepiandrostenediona (16 α -OH- DHEA) dönüşür, bu prekürsörden plasentada E3 üretimi gerçekleşir,(63) üç major östrojen (estrone,estrodiole ve estriol) gebelik boyunca sürekli artmaktadır, estron ve estrodiole'nün seviyesi 34. haftadan sonra sabit kalmakta fakat estriol seviyesi değişik bir karakter gösterip normal doğumdan 2-4 hafta önce aşırı bir artış göstermektedir, enterasan olarak spontan doğum eylemi başlamayan term gebelerde bu artış izlenmemektedir, bu gözlemler sonucunda özellikle estriol doğumun önemli bir belirteci olarak düşünebiliriz estrojenler doğumu kolaylaştıran biyolojik aktiviteler göstermekte olup bu etkilerini oksitosin reseptör sayısını ve aradaki gap junction formasyonunu arttırarak sağlarlar(51).

İnsanlarda E3 üretimi intakt hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın mevcudiyetini gösterir, fetal hipofizden ,CRH stimülasyonu sonucu salgılanan ACTH'nın etkisiyle böbreküstü bezlerinden kortizol salınırken yine ACTH stimülasyonu ile östrojen prekürsörleri salgılanır, fetal beynin doğumun zamanlamasında ana rol aldığı düşünülür anensefalide ve ağır santral sinir sistemi defekti olanlarda gebelik süresi uzar (anensefaliye polihidroamnios eşlik ediyorsa uzamayıabilir), yakın zamanda estriolün oksitosin ve prostaglandin üretimini arttırarak doğumda önemli bir rol oynadığı hipotezi ortaya atıldı(64).

2.4.5.Fetal fibronektin

Fetal fibronektin (FFN),ekstrasellüler matriks proteini olup koryonik dokular tarafından üretilir. Amnion sıvısında, fetal membranlarda, desiduada yüksek kontrasyonlarda saptanabilir.

Erken doğum eyleminde koryonun desiduada mekanik ayrılması ve gerçekleşen inflamatuvar süreç sonrasında yıkılan ekstrasellüler matriksten servikovajinal akıntıya fetal fibronektin salınmaktadır.

Fibronektin sıklıkla gebeliğin 16.-18. haftasından önce servikovajinal sekresyonda bulunur, fibronektine 22. haftadan sonra servikovajinal sekresyonda bakılarak preterm eylem tanısında kullanılabilir, desidua-koryonik alanda gelişen ayrılmaya bağlı olarak seviyesi artar.

Servikovajinal fibronektin oranı 50ng/ml veya üzerinde tespit edilirse 34 haftadan önce ve 7 ile14 gün içerisinde doğumun gerçekleşeceğini gösterir, bir kaç çalışma kombine edildiğinde testin o hafta içerisinde gerçekleşecek doğumu tespite %18 pozitif prediktif değeri vardır, bununla beraber eğer preterm eylem düşünülen hastada kontraksiyon sıklığı ve dijital muayenede tespit edilen bulgular baz alınır %40 yanlış pozitif preterm eylem tanısı konulur. Fibronektinin bu hastalarda kullanılması elverişlidir yüksek negatif prediktif değeri sayesinde hangi hastaların hospitalize edilip tokoliz tedavisi

uygulanacağı kararını vermemizde yardımcı olur, fibronektin testinin 3cm üzerinde dilatasyonu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Daha az dilatasyona sahip hastalarda negatif test sonucu tersiyer merkezlere sevki %90 oranında azaltır(39). *Lockwood CJ ve ark.* Preterm eylem semptomları olan intakt membranlı hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada preterm doğumda fetal fibronektinin erken doğumu belirlemede yaklaşık %81 sensitiviteye %82 spesifiteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir(65).

Rizzo ve ark. Semptomu olan hastalarda servikal sekresyonda 60ng/ml veya üzerinde tespit edilen fibronektinin diagnostik performansının yüksek olduğunun ultrasonografik olarak tespit edilen servikal değişikliklerle kombine kullanımının tanı değerini dahada yükselteceğini belirtmektedirler.(66) Fetal fibronektinin(FFN) test sonrası doğumun kısa dönemde gerçekleşmeyeceğini gösteren negatif prediktif değerinin yüksek tespit edildiği bir çalışmada *Iams ve ark.* 24-34 hafta arası intakt membranlı preterm eylem semptomlu hastaları değerlendirerek yayınlamışlardır, fetal fibronektinin pozitif olmasının preterm doğumu tespitinde %44 sensitiviteye, %86 spesifiteye, %76 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur, bu çalışmanın 7 günlük intervalde doğumu tahmindeki etkinliği %93 sensitiviteye, %99 negatif prediktif değer sahiptir(67). *Goldenberg ve ark.* 8-22 hafta arasında geniş bir popülasyonda yaptıkları çalışmada gebelik haftasının arttıkça servikovajinal FFN'nin azaldığını bulmuşlar, bakterial vajinozisli ve zenci hastalarda yüksek, nullipar gebelerde düşük oranlarda tespit edilmiştir,13-22 haftalar arasında yükselen FFN'nin preterm doğumu 2-3 kat arttırdığı belirtilmektedir(68).

FFN testi erken gebelik haftalarında, yüksek riskli popülasyonda tarama testi olarak kullanılabilmesi gibi, semptomlu hastalarda gerçek preterm eylemin tespitinde kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ağustos 2003 ile mayıs 2004 tarihleri arasında, son adet tarihlerine (SAT) göre, SAT'ını bilmeyen hastalarda ise ilk trimester ultrasonografik ölçümünden yararlanılarak tespit edilen gebelik haftasına göre 26 ile 36. hafta arasında başvuran 73 hasta dahil edildi .Hastalarda SAT'a göre belirlenen gestasyonel yaş ile ilk trimester USG'ye dayanılarak tespit edilen gestasyonel yaş arasında fark varsa; ultrasonografik ölçüm daha değerli kabul edilip gebelik haftası buna dayanılarak belirlendi.

Olgu grubu preterm eylem semptomları(kasık ağrısı, aşağıya doğru bası hissi, sırta yansıyan ağrı, vajinal kanama, vajinal akıntı veya mevcut olan vajinal akıntıda artış, vajende ağrı) ile başvuran hastalardan oluşturuldu. İlk önce anemnezleri alınan hastaların demografik özellikleri öğrenilip kaydedildi. Daha sonra tansiyon arteryel ölçümü ve sistemik muayeneleri yapıldı .

Hastalar litotomi pozisyonunda iken spekulum ve bimanuel muayene ile değerlendirilerek, bulguları kaydedildi. 4 hastada servikal serklaj varlığı tespit edildi. Bu olgulardan ikisine 2.trimester abortusu olduğu için, diğer ikisinede servikal yatmezlik nedeniyle serklaj uygulanmıştı. Ardından transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunlukları ölçüldü, funneling varlığı araştırıldı. Hastalardan dördünde funneling tespit edildi. Abdominal ultrasonografi (AUSG) ile değerlendirmeye geçilerek fetal parametreler ölçüldü intrauterin çevreyle ilgili bilgiler elde edildi. Hastalara eksternal tokadinamometre uygulanarak uterin kontraksiyon varlığı araştırıldı.

Muayene bulgularında 3 cm altında servikal dilatasyonlu, membranları intakt, tekil gebeliği olan hastalar; 15 dakikada 3 ve daha fazla veya 1 saat içerisinde 8 ve üzerinde kontraksiyon varlığında preterm eylem kabul edilerek çalışmaya alındı. Olgular hospitalize edilerek venöz kanda Ultra-Sensitive Unkonjugated Estriol RIA DSL-3700 kiti kullanılarak unkonjuge serbest estriol

değerleri tespit edildi. Tokoliz tedavisi başlandı, 34 haftadan daha küçük olanlara kortikosteroid verildi.

Takip esnasında hastalar belirli aralıklarla kontraksiyonların varlığı ve muayene bulgularında oluşan değişiklikler yönünden değerlendirildi.

Hastalar kendi aralarında doğum zamanlarına göre 4 gruba ayrıldı,

1.grup: bir hafta içerisinde doğum yapanlar

2.grup: iki hafta içerisinde doğum yapanlar

3.grup: üç hafta içerisinde doğum yapanlar

4.grup:üç haftadan sonra doğum yapanlar

Bu olgulardan 30'u bir hafta içerisinde 37'si hospitalizasyondan sonraki 2 hafta içerisinde, 44'ü ise 3 hafta içerisinde doğum yaptı, hospitalize edilen hastalardan 29 olguda 3 haftadan sonraki dönemde doğum gerçekleşti 4. gruba giren 29 olgudan birinde 30. haftada; diğerlerinde 37. hafta ve sonrasında doğum gerçekleşti.

Hospitalize 35 haftalık gebeliği olan 2 olgu dışındaki 71 hastaya fetal akciğer matürasyonunu sağlamak için kortikosteroid(betametazon 12 mg) uygulandı. Ayrıca hastaların tümüne tokoliz tedavisi verildi. Tedavide ritodrin kullanıldı. Ritodrinin yan etkilerinden dolayı 2 hastada magnezyumsülfat tedavisine geçildi.

Çalışmada serumda unkonjuge serbest estriolün preterm doğumu tanımadaki etkinliği araştırıldı. Ayrı ayrı 1,2,3 hafta içerisinde doğum yapan hastaların serum unkonjuge serbest estriol değerleri , preterm eylem tanısı ile takip edilen fakat 3 hafta içerisinde doğum yapmayan hastalar ile karşılaştırıldı.

Verilerin analizi için SPSS for Windows 10.0 software programı kullanıldı..

4. BULGULAR

Çizelge 4.8. Bir hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri(1. grup)

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	28.07	19	41	4.91
<i>Gebelik haftası</i>	31.43	26	35	2.57
<i>Doğum haftası</i>	31.83	26	35	2.68
<i>Servikal uzunluk</i>	29.17	18	48	7.62
<i>Çocuk ağırlığı</i>	1846.6	600	2700	583.05
<i>Gravida</i>	2.27	1	7	1.70

Preterm eylem tanısıyla hospitalize edilerek tedavi alan 73 hastadan 30'u (%21.9) bir hafta içerisinde doğum yaptı.

Çizelge 4.9. İki hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri(2. grup)

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	28.12	29	44	4.97
<i>Gebelik haftası</i>	31.43	26	35	2.43
<i>Doğum haftası</i>	31.97	26	36	2.59
<i>Servikal uzunluk</i>	29.24	17	48	7.86
<i>Çocuk ağırlığı</i>	1862.97	600	3100	579.92
<i>Gravida</i>	2.19	1	7	1.61

Tokoliz tedavisi uygulanan hastalardan 37'si (%27.01) iki hafta içerisinde doğum yaptı.

Çizelge 4.10. Üç hafta içerisinde doğuran olguların demografik özellikleri(3.grup)

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	28.27	29	44	5.4
<i>Gebelik haftası</i>	31.41	26	35	2.44
<i>Doğum haftası</i>	32.3	26	37	2.67
<i>Servikal uzunluk</i>	29.67	17	48	7.56
<i>Çocuk ağırlığı</i>	1950.8	600	3290	618.68
<i>Gravida</i>	2.16	1	7	1.52

Bu grupta 44 hasta olup hasta popülasyonun %32.12'sini oluşturmaktadır.

Çizelge 4.11.Üçüncü haftadan sonra doğuran olguların demografik özellikleri(4.grup)

	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	26.17	19	39	4.42
<i>Gebelik haftası</i>	31	26	35	2.49
<i>Doğum haftası</i>	37.83	30	40	1.67
<i>Servikal uzunluk</i>	36.03	26	46	4.75
<i>Çocuk ağırlığı</i>	3143	1500	3800	411.06
<i>Gravida</i>	1.69	1	6	1.61

Hospitalize edilip tokoliz tedavisi alan 73 olgudan 29'u (%21.17) üçüncü haftadan sonra doğum yaptı bu olgulardan sadece bir tanesi 30 haftalıkken; diğerleri 37. hafta ve üzerinde doğum yaptı.

Çalışmada 1.2.3. grubun demografik özellikleri, 4. gruba ayrı ayrı karşılaştırıldı. İstatiksel olarak tüm gruplarla 4. grup arasında servikal uzunluk, doğum haftası ve doğum kilosu yönünden anlamlı farklılık vardı($p<0.005$). İlk üç grubun, doğum haftası ,doğum kilosu 4. gruba göre daha küçük olup servikal uzunlukları daha kısaydı.

Çizelge 4.12. 1.2.ve3. grubun 4. gruptan istatiksel olarak anlamlı farklı özellikleri

<i>ortalama</i>	<i>Doğum hf</i>	<i>Kilo</i>	<i>Servikal uz</i>
1.grup	31.83	1846	29.17
2.grup	31.97	1862	29.24
3.grup	32.3	1950.8	29.67
4.grup	37.83	3143.45	36.03

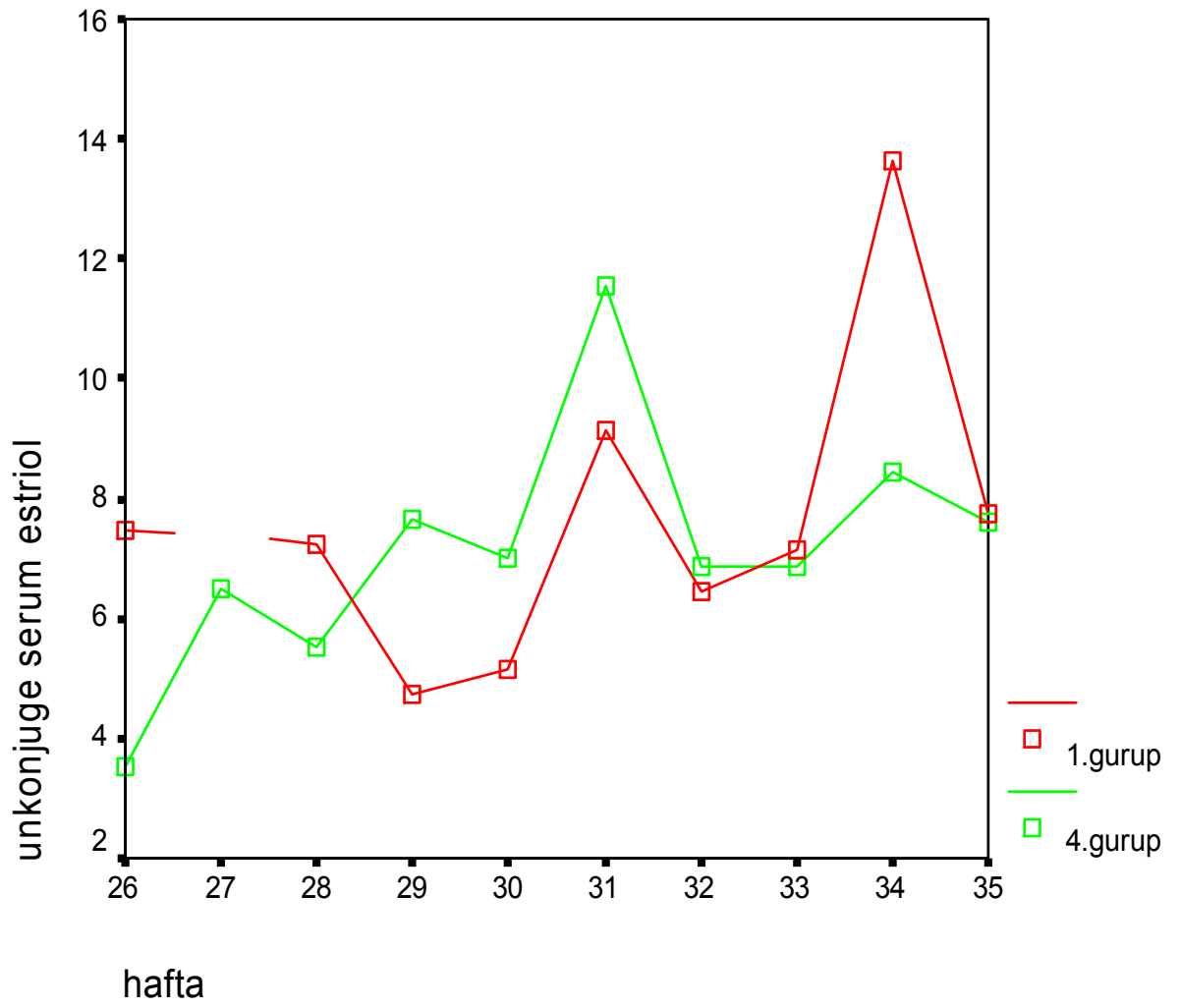
3 hafta içerisinde doğum yapan hastalar ile 3 haftadan sonra doğum yapan hastaların servikal uzunluklarının değerlendirilmesi:

Çizelge 4.13. Üç hafta içerisinde doğuran olgular ile doğurmayan olguların servikal uzunlukları

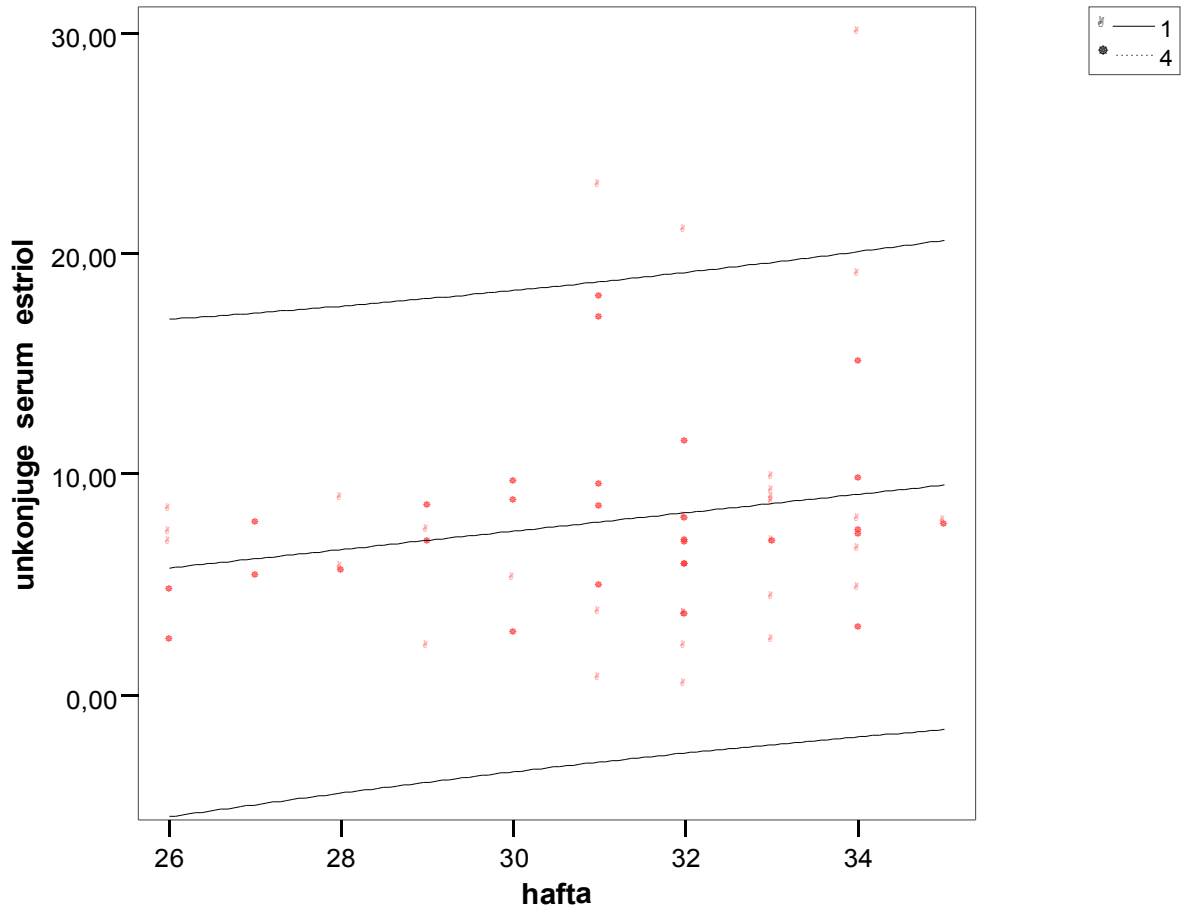
	<i>Ortalama</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Standart sapma</i>
3 haftada doğum yapan	29.67	19	39	7.56
Doğum yapmayan	35.1	26	35	4.75

1.2. ve3. grup hastaların serum unkonjuge estriolleri 4. gruba ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Dikkat çeken tek nokta estriol değerlerinin, 33 ile 34 haftalar arasında 4 . gruptan farklı olarak yükselmesi idi.

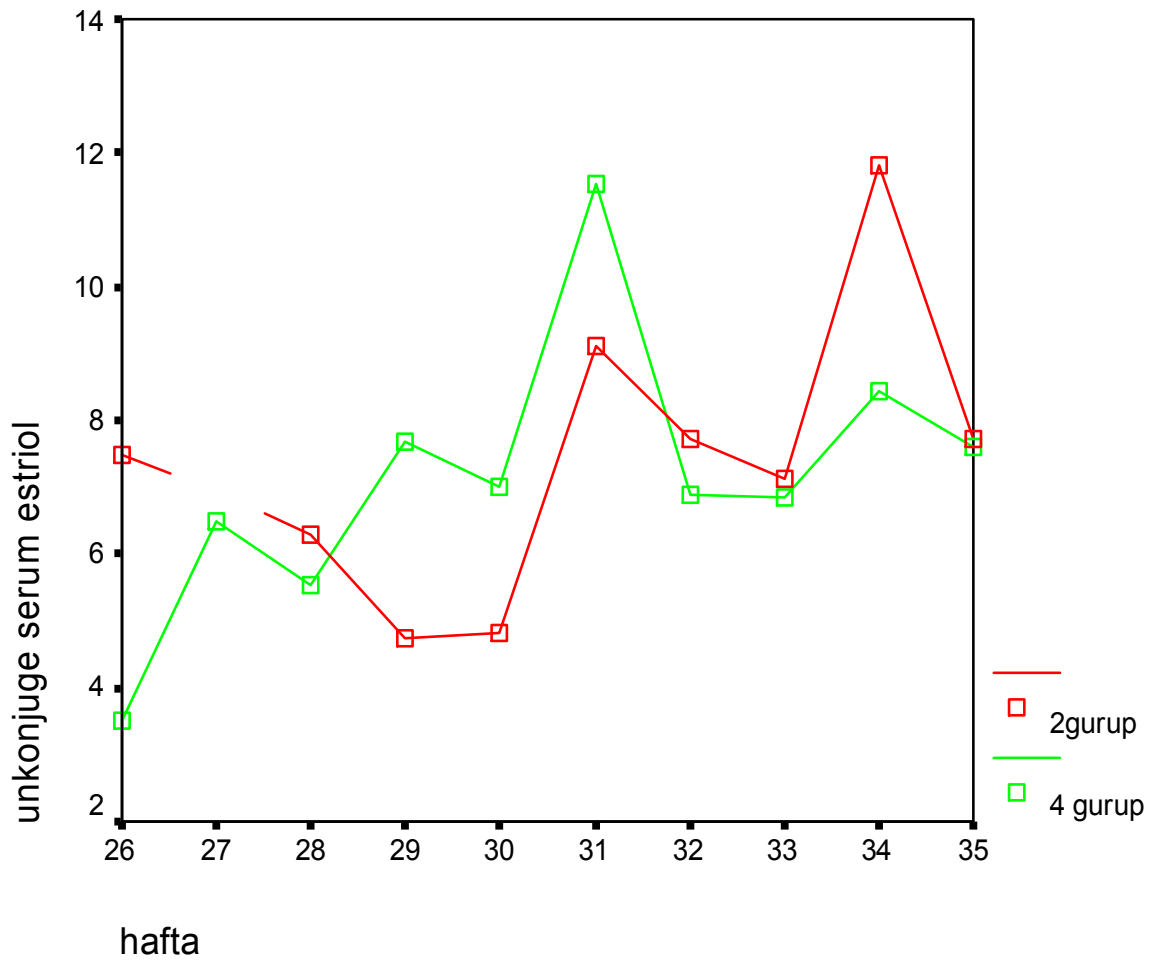
Grafik 4.1. 1. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



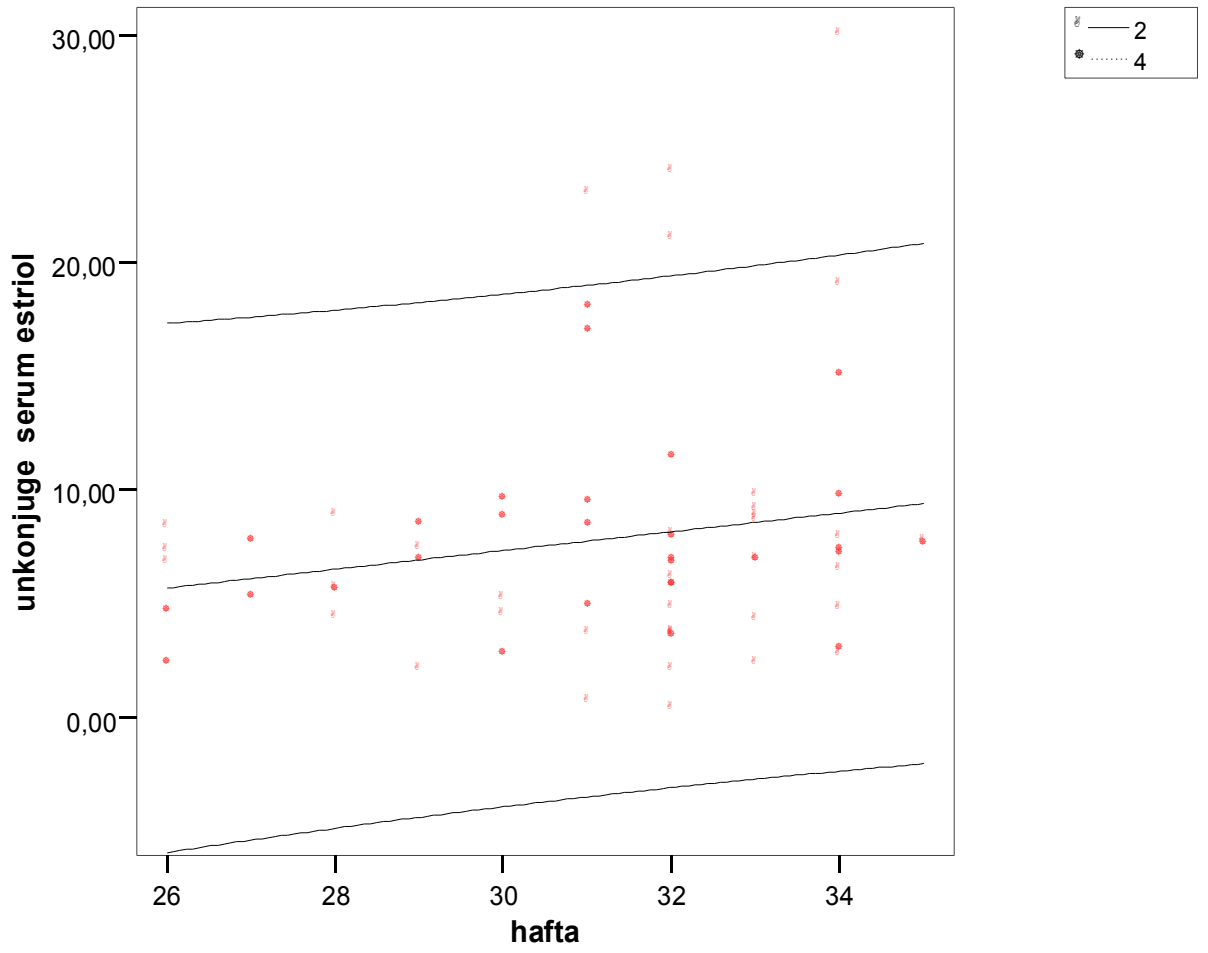
Grafik 4. 2. 1. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



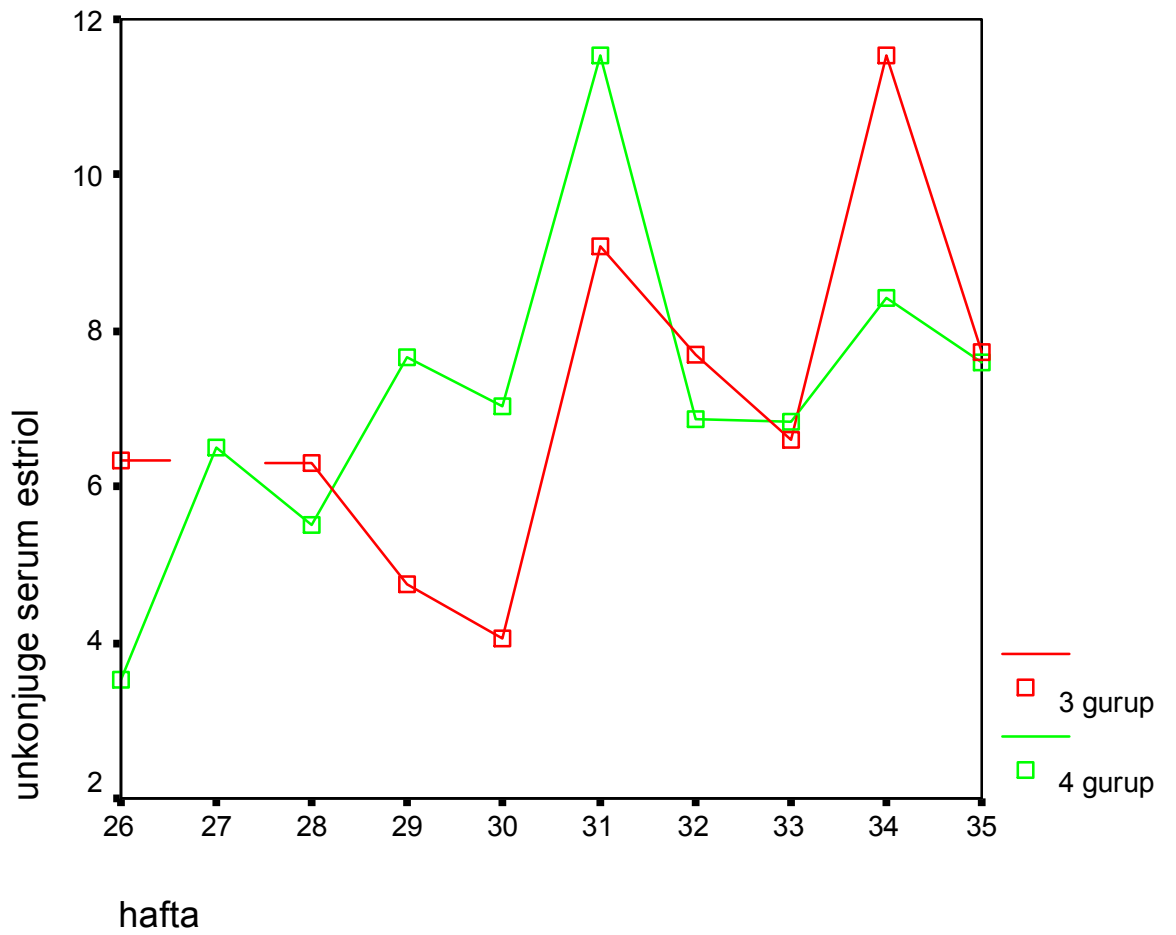
Grafik 4.3. 2. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



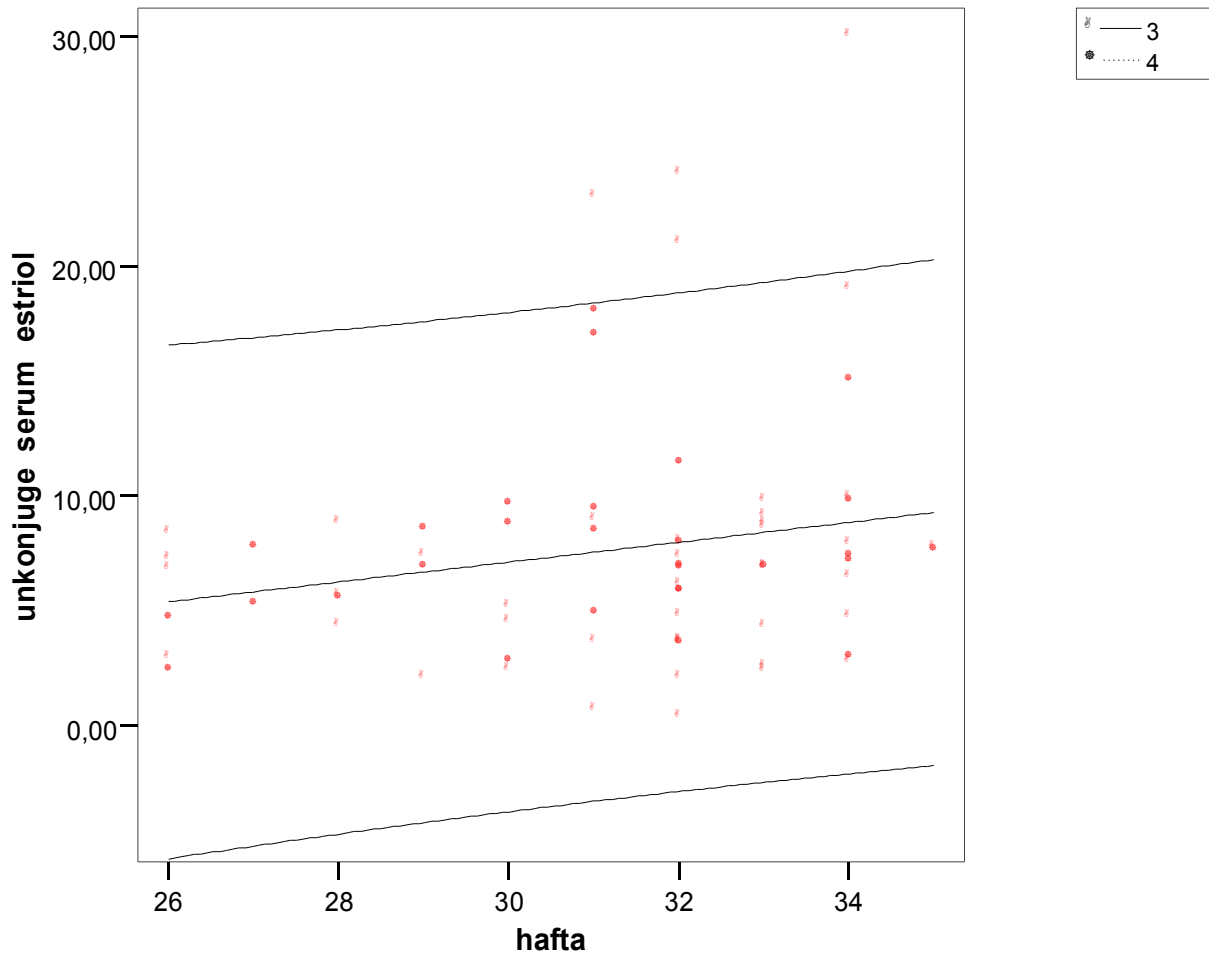
Grafik 4.4. 2. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



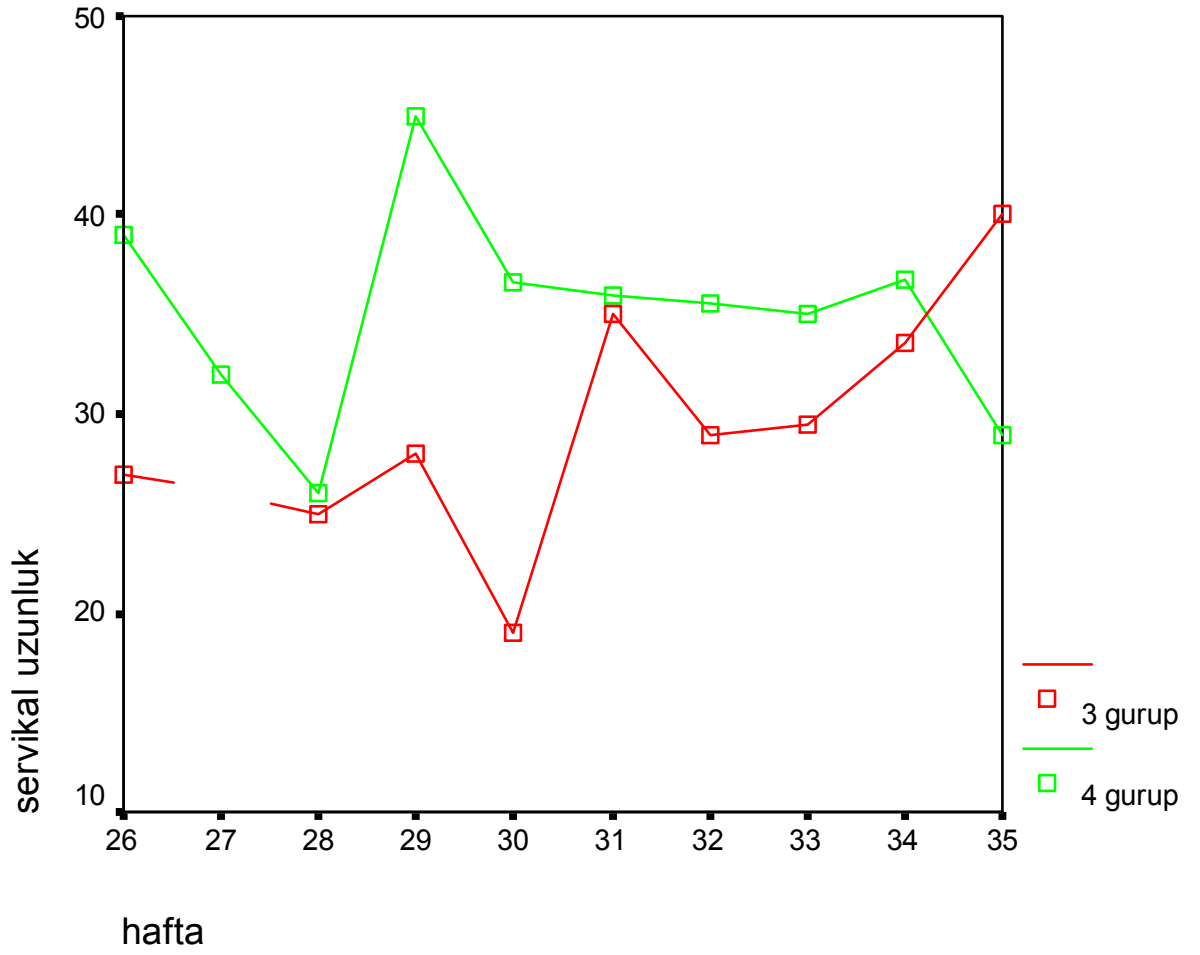
Grafik 4.5. 3. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



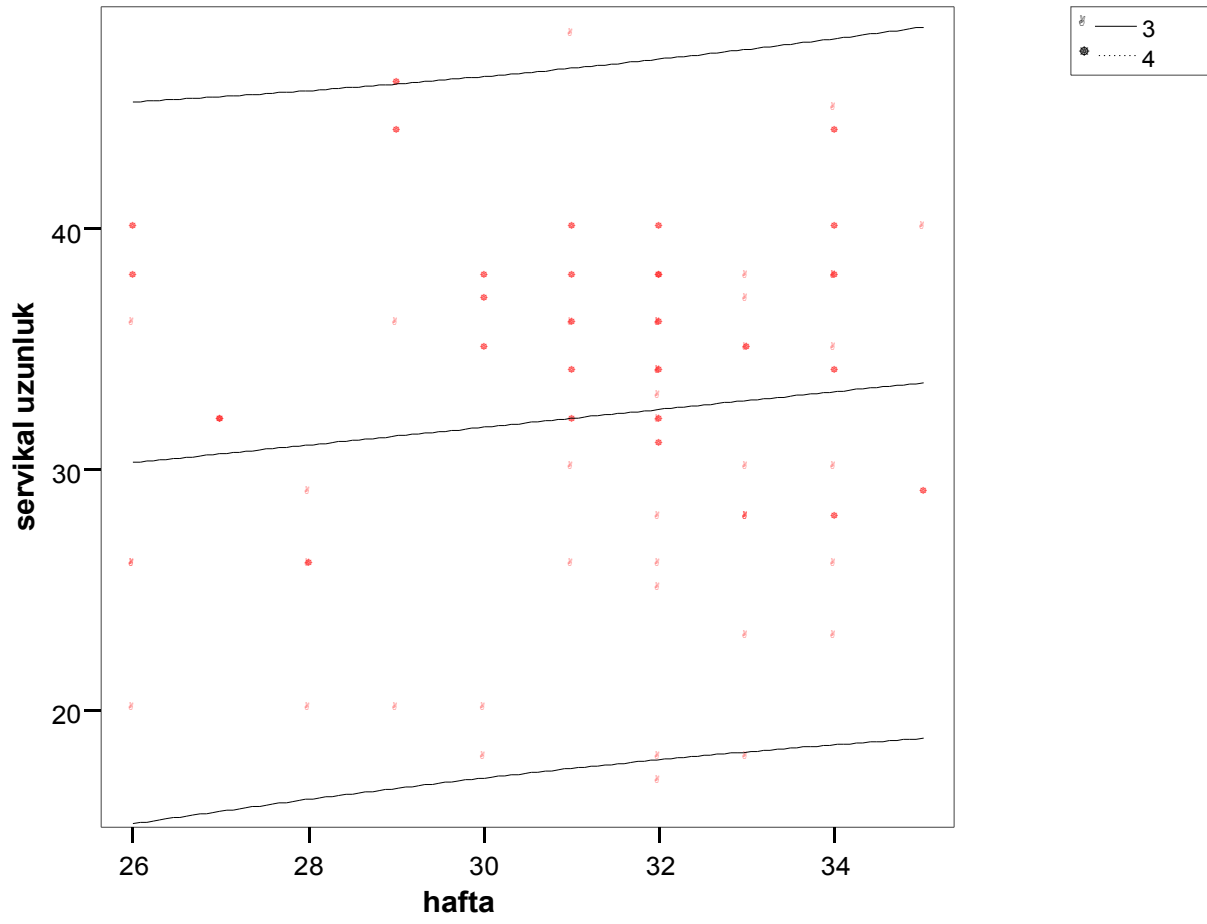
Grafiğ 4.6. 3. grup ve 4. grup olguların serum unkonjuge estriol değerlerinin gebelik haftasına göre gösterdiği değişim



Grafik 4.7. 3 ve 4 grup arasındaki servikal uzunluk ve doğum haftası arasındaki ilişki



Grafik 4. 8. 3 ve 4 grup arasındaki servikal uzunluk ve doğum haftası arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için preterm eylemin doğru ve erken tanısı önemlidir. Doğru tanı sayesinde yan etkileri fazla olan tokoliz tedavisinden kaçınılabılır; ayrıca erken tanıyla glukokortikoid tedavisinin uygulanması ve hastanın yenidoğan ünitesi bulunan bir üst merkeze nakli için zaman kazanılmış olur.

Gerçek preterm eylem olupta tokoliz tedavisi uygulanan hastalarda doğum 2 ile 7 gün arasındaki bir sürede gerçekleşmektedir, preterm doğum yönünden hastalar muayene bulgularına göre değerlendirildiği zaman ; servikal dilatasyonun 3 cm veya üzerinde olması, servikal efasmanın %80 veya üzerinde olması, vajinal kanama varlığı, membranların rüptüre olması, en iyi belirteçler olup bu hastalarda 1-7 gün içerisinde doğum gerçekleşmektedir(69).

Perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan, preterm doğumun, tanısında kullanılan geleneksel metodlar arasında; hastanın obstetrik öyküsünde bulunan özellikler, klinik olarak veya tokadinamometre ile tespit edilen kontraksiyonların sıklığı, muayene bulguları sayılabilir. Ama bu yöntemlerin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olup, tüm bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak için güncel yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır.

Serviksin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ve preterm eylemin patogeneğinde rol aldığı düşünülen hipotalamo-hipofizer-adrenal akstaki biyokimyasal süreçte oluşan hormonal değişikliklerin tespiti, desidua korioamniotik veya sistemik inflamasyon bulguları, desidual hemorajinin

oluşması ile meydana çıkan belirteçler, uterusun patolojik distansiyonu ile oluşan biyofiziksel değişiklikler kombine edilerek kullanıldığı zaman, asemptomatik hastalarda da preterm doğum öngörüsünde bulunulabilmektedir. Sonuçta preterm eylem semptomları olan hastalarda doğuma ilerleyecek olanların doğru tanısı konulabilmektedir. Günümüzde üzerinde araştırmalar yapılan bu güncel yaklaşımlar geleneksel yöntemlere göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip testlerdir (70).

Aslında geleneksel metodlar arasında bulunan ve uzun süredir kullanılan risk skorlama sistemiyle, asemptomatik hastalarda preterm doğum için yüksek riske sahip popülasyon belirlenebilir, buna yönelik çalışmalarda Papiernik 1969'da ilk risk skorlama sistemini geliştirmiştir, burada hastanın daha önceki obstetrik öyküsü temel alınarak, mevcut gebeliğindeki risk faktörleri belirlenmekte; klinik durumda oluşan değişiklikleri ve servikal muayeneyi içeren değerlendirme yapılmaktadır. Daha sonra ise Creasy ve ark 'nın 1980'de hastaların demografik özelliklerini kullanarak geliştirdiği risk skorlama yöntemini Holbrook modifiye ederek geliştirmiştir. Aşağıda bu yöntemlerin tandaki etkinlikleri sunulmuştur(71). Görüldüğü üzere bu yöntemlerin sensitivite ve pozitif prediktif değer [(+) PD]'leri oldukça düşüktür.

Referans	Hasta sayısı	sensitivite	(+) PD
<i>Creasy ve ark 1980</i>	966	64	30
<i>Herron ve ark 1982</i>	1150	44	4
<i>Main ve ark 1987</i>	391	26	18
<i>Holbrook ve ark 1989</i>	7329	41	25

Genel olarak risk skorlama sistemleri kullanılarak yüksek riskli hastaların tespiti sağlanabilmektedir, bu olgularda da daha güncel yöntemler olan ultrasonografik ve biyokimyasal parametreler ile erken tanıya varılabilmektedir.

Preterm doğum gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada *Mercer ve ark.* gestasyonel yaşı 23 ile 24 hafta arasında olan, geniş bir popülasyondaki hastaları sosyoekonomik durumları, evde veya işyerindeki çalışma ortamları, ilaç veya alkol kullanmaları, medikal öyküleri ve semptomların varlığı yönünden değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında hastaların Bady mass indeksleri'nin (BMI) <19.8 olmasının, bishop skorlarının yüksek olmasının, nullipar ve multipar gebelerde preterm doğumla ilişkili olduğu bulunmuştur, siyah ırka dahil olmanın düşük sosyoekonomik durum ve gebelik esnasında çalışmanın nulliparlarda riski arttırıcı gösterilmiştir, nullipar gebelerde her bir preterm doğumun yaklaşık 2 katlık preterm doğum risk artışına neden olduğu tespit edilmiştir, son 2 hafta içerisinde kontraksiyonların olması, akut veya kronik akciğer hastalığının mevcudiyeti risk faktörü olarak görülmüştür. Oysa riski arttırdığı düşünülen bu demografik özelliklerin nullipar gebeler için sensitivitesi %24.2, pozitif prediktif değeri %28.2 multiparlar gebeler için ise sensitivitesi %28.6, pozitif prediktif değeri %33.3 tespit edilmiş olup bunlar oldukça düşük değerlerdir(72). Klinikte preterm eylem tanısında kontraksiyon sıklığının tespiti en sık kullanılan yöntem olup, saatte 4 veya daha sık olan kontraksiyon sınır değeri olarak kullanılmaktadır. Kontraksiyon sıklığı yaklaşık %50-60 sensitiviteyle 7 ile 14 gün içerisinde doğumun gerçekleşeceğini göstermektedir(39). Preterm doğum için yüksek riskli grupta kabul edilen aynı öyküye sahip gebelerde erken tanı amaçlı evde uterin aktivitenin monitorizasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Kontraksiyonları monitorize edilen grupta tanı anında servikal dilatasyon 1.7 cm monitorize olmayan grupta ise bu oran 2.8 cm tespit edilmiştir, izlenen grubun tanı anında %52.4'ü 2 cm altında servikal dilatasyona sahip iken, diğer grubun sadece %18.2'si 2 cm'lik sınırdan altında kalabilmiştir. Tanıdan sonra gebelik durumu değerlendirildiğinde monitorize grupta gebeliğin devamı ortalama 21 gün iken, kontrol grubunda 3 gün olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar uterin aktivasyonunun monitorizasyonunun preterm doğumun erken tanısında kullanılabileceğini belirtmektedir ama kullanılan bu yöntemin tüm gebelere uygulanması maliyeti arttıracığından; yüksek risk taşıyan olgularda uygulanmasının daha uygun olacağı kanısı vurgulanmıştır(73). Benzer bir çalışmada *Katz ve ark.* 76 preterm doğum için riski yüksek hastanın günlük

tokadinamometre ile uterin aktivitelerini kontrol etmişlerdir. Bu çalışmada monitorize edilen grupta 2 cm üzerinde servikal dilatasyon %8 iken, kontrol grubunda oran %50'yi aşmaktadır. Monitorize grupta tüm hastaların membranları intakt iken diğer grubun %24'ün de membran rüptürü gelişmiştir, çalışmanın sonucunda monitorize grubun %88'i termde doğum yaparken kontrol vakalarında termde doğum oranı %59 tespit edilmiştir. Preterm doğum için risk faktörleri taşıyan hastalarda monitorizasyon kullanılarak erken tanıya varılabileceği bildirilirken maliyet sorunu bir kez daha gündeme getirilmiştir(74).

Preterm doğumu tanımada kullanılan biyokimyasal belirteçler arasında alfa fetoprotein, alkalen fosfataz, sitokinler, kollejenazlar, CRP, servikal fetal fibronektin, matriks metalloproteinazlar, granulosit koloni stimulan faktör tükrük estriol'ü sayılabilmektedir. Özellikle de fetal fibronektin ve servikal sitokinler ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir.

Leeson SC ve ark.'nin yüksek riskli asemptomatik hastalarda yaptığı çalışmalarında elde ettikleri veriler, her pozitif fetal fibronektin sonucunun, 14 gün içerisinde gerçekleşebilecek preterm doğumu tanımada %71 sensitiviteye %93 spesifiteye, %31 pozitif prediktif değere, %99 negatif prediktif değere sahip olduğu şeklindedir. Aynı çalışmada 37. haftadan önce doğum için testin sensitivitesinin %17 spesifitesinin %93 olduğu negatif prediktif değerinin ise %73 olduğu belirtilmektedir(75).

Closset E ve ark.'nin 24 ile 36 hafta arasında preterm eylem nedeniyle hospitalize edilen hastalarda yaptıkları çalışmalarında pozitif fetal fibronektin sonucu tespit edilenlerin %75'nin preterm doğum yaptıkları, aynı zamanda bu hastaların gebelik sürelerinin ortalama 21 gün daha devam ettiği, negatif sonucu olan hastalarda ise preterm doğuranların oranının %24 olduğu ve gebelik sürelerinin ortalama 44 gün daha devam ettiği sonucu bulunmuştur, çalışmada fetal fibronektinin 2 hafta içerisinde gerçekleşecek doğumu tanımadaki etkinliği %88 sensitiviteye, %83 spesifiteye %98 negatif prediktif değere sahiptir(76).

Morrison ve ark.'nin çalışmasında hastalarda kontraksiyon varlığının tespiti ile fetal fibronektin testinin pozitif olması karşılaştırılmış; kontraksiyon takibinin tek başına preterm eylemi tanımadaki etkinliğinin %64 sensitiviteye %85 spesifiteye, %45 pozitif prediktif değere, %92 negatif prediktif değere, fetal fibronektinin ise tek başına etkinliğinin ise %43 sensitiviteye, %89 negatif prediktif değere sahip olduğu gözlenmiştir(77).

Aşağıda bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar sunulmuştur

Referans	sensitivite %	spesifite%	(+)PD%	(-)PD%
<i>Lockwood ve ark(78)</i>	68	80	30	95
<i>Creane ve ark(79)</i>	44	98	57	96
<i>Lopez ve ark (80)</i>	89	84	40	98

Fetal fibronektin ile yapılan çalışmalarda en önemli sonuç testin negatif prediktif değerinin yüksek olmasıdır, bu sayede hastanın gereksiz yere hospitalize edilmesinden ve hastaya tokoliz tedavisi uygulanmasından uzaklaşmış olunur. Özellikle bu testin negatif tespit edildiği hastalarda sonraki 2-3 haftalık dönem içerisinde doğumun gerçekleşmesi çok küçük bir olasılıktır.

Bishop skoru, fetal fibronektin ve ultrasonografik servikal uzunluğun değerlendirildiği çalışmada, bishop skorunun dörtün üzerinde olmasının fibronektinin 50ng/ml üzerinde bulunmasının, servikal uzunluğun 25 milimetreye eşit veya altında tespit edilmesinin preterm doğum riskini yükselttiği belirtilmektedir. Bu testler tek başlarına kullanıldıkları zaman sensitiviteyi düşük olup; kombinasyonlarının etkinliğinin daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (81).

Paternoster DM ve ark. Preterm doğum prediksyonunda vajen PH'sı , fetal fibronektin, servikal IL-6,8 ve TNF alfa'yı değerlendirmişler; içlerinde preterm doğumu tanımada en kullanışlı yöntemlerin vajen PH'sının 4.5

üzerinde olması veya fetal fibronektin testinin pozitif tespit edilmesi olduğunu göstermişlerdir(82).

Preterm doğumla ilişkili olduğu düşünülen genitoüriner sistem enfeksiyonları araştırmaları enfeksiyon belirteçlerine yönlendirmiştir. Maternal CRP'nin preterm doğumu tanımda etkinliğinin araştırıldığı *Dodds ve ark.*'nın çalışmasında CRP değeri 0.8'e eşit veya üzerinde tespit edilirse bir hafta içerisinde gerçekleşecek doğumu belirlemedeki etkinliği %85 sensitivite ve %81 pozitif prediktif değere sahip; eğer hastada tespit edilen CRP değeri 0.8'in altında ise verilecek tokolitik tedavinin doğumu geçiktirmede etkili olabileceği vurgulanmaktadır(83). CRP düzeyi preterm doğum yapanlarla term doğum yapanlar arasında karşılaştırıldığında, CRP düzeyi artışının preterm doğum yapanlarda 2 kat daha yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir(84).

Enfeksiyona sekonder olarak aktive olduğu düşünülen ve serviksin yumuşaması ile doğum için uygun özellikler kazanmasında etkin rol alan enzimlerden matriks metalloproteinaz (MMP)1 ve 9; preterm erken membran rüptürü(PEMR) olan hastalarda yüksek tespit edilmiştir. Küçük bir popülasyonda yapılan araştırmada preterm eylem hastalarında üriner MMP-9 oranının yüksek bulunduğu, testin preterm doğum için pozitif prediktif değerinin %80 olduğu öne sürülmektedir. Ama testin kullanıma girmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (71).

Preterm doğumun patogenezinde sorumlu faktörlerden biri olan intrauterin enfeksiyonun tanısına yönelik araştırmalar da yapılabilmektedir. Enfeksiyona neden olabilecek etkenler tespit edilip önlemeye yönelik tedbirler alınabileceği gibi, enfeksiyon varsa tedavisi de verilebilmektedir. Preterm doğuma predispozan etken olan düşük virulansa sahip mikroorganizmaların(*gardnerella vajinozis*, *ureaplasma urealyticum* vb) varlığını araştırmaya yönelik girişimlerde de bulunulabilmektedir.

Hillier SL ve ark. preterm doğum yapan hastalarda %61 histolojik korioamnionit saptarken, term doğum yapanlarda bu oranı %21 bulmuşlardır. Üretilen mikroorganizmalar arasında %47 oranında ureaplasma urealyticum, %26 gardnerella vajinozis bulunduğu belirtilmektedir(85). Benzer bir çalışmada preterm eylem semptomları olan hastalardan doğum yapanların amniotik sıvı kültüründe yaklaşık %22 üreme oranı tespit edilmiştir, bu çalışmada amniotik sıvı kültüründe endotoksin bulunanların hepsinin pretem doğurduğuna dikkat çekilmektedir(86). Preterm doğum infeksiyon ilişkisi nedeniyle asemptomatik hastalarda gardnerella vajinozis ve fibronektinin preterm doğumu öngörmedeki etkinliği karşılaştırılmış; fibronektin testinin pozitif olması preterm doğumla ilişkili bulunurken vajinozis varlığı ile preterm doğum arasında bağlantı kurulamamıştır(87). *Carey JC ve ark.* asemptomatik gardnerella vajinozisin tedavi edilmesinin preterm doğumu önlemede etkin olmadığını bildirmişlerdir(88). *Goldenberg ve ark* hastada kısa serviks bulunmasının ve fibronektin testinin pozitif olmasının preterm doğumla güçlü bir bağlantısı olduğunu, bakterial vajinozis varlığında da %40 preterm doğum gerçekleştiğini öne sürmektedirler(89).

Preterm doğum tanısında, intrauterin infeksiyondan dolayı oluşan inflamasyon sonucunda artan sitokin değerleri de kullanılabilir. Bu belirteçlerin serumda, amniotik sıvıda veya servikal sekresyonda tespiti yoluna gidilebilmektedir.

Serumda IL-6 ve IL -8 düzeyinde oluşan yükselme membranların rüptürünün yaklaştığının ve doğuma kısa bir süre kaldığının göstergesi olarak kullanılabilir(90). Preterm eylem semptomları gösteren hastalarda servikal IL-6 düzeyi ölçülerek tanı kesinleştirilmeye çalışılmıştır, bu hastalardan preterm doğum yapanlarda servikal IL-6 düzeyi belirgin yüksek tespit edilmiştir. 20 pg/ml cut off alınırsa preterm doğum için %100 sensitiviteye, %67 spesifiteye, %100 negatif, %47 pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür(91). Asemptomatik hastalarda IL-6 seviyesi araştırılmış, 15 ile 23 haftalar arasında genetik tanı amacıyla yapılan

amniosentezde yüksek tespit edilen IL-6 ve IL-10 seviyeleriyle preterm doğum arasında ilişki saptanmıştır(92). *Murtha AP ve ark.* serum sitokinlerinden IL-6 düzeyini araştırmışlar ve preterm eylem semptomu olan yüksek IL-6 değerine sahip hastalarda preterm doğum gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir(93). *Rizzo ve ark.* Preterm eylemi olan hastalarda daha sık görülen ve preterm doğumun patogenezinde yeri olan intraamniotik enfeksiyonun tespitinde noninvaziv ve kolay bir yöntem olarak servikal sekresyonda IL-6 seviyesinin ölçümünün kullanılabilirliğini bildirmektedirler. Bu araştırmacılar 410 pg/ml üzerindeki değerlerin intraamniotik enfeksiyonun tespitinde %66.8 sensitiviteye %90.5 spesifiteye sahip olduğuna dikkat çekmektedirler(94).

Rizzo ve ark başka bir çalışmalarında servikal sekresyonda IL-8 ile FFN'nin preterm eylemi tespitindeki etkinliğini karşılaştırmışlar. FFN'nin pozitif olmasıyla ile IL-8'in servikal sekresyonda yüksek tespit edilmesinin preterm doğumu belirlemede eşit etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca IL-8 düzeyi yüksek olan hastaların amniotik sıvı kültüründe üreme ve histolojik koryoamniotisin varlığını gözlemlemişlerdir. Onlara göre IL-8 hem preterm doğumların tespitinde hemde intrauterin enfeksiyonun tanısında güvenle kullanılabilir(95). Aynı araştırmacılar preterm eylem semptomları olan hastalarda servikal sekresyondaki IL-8 düzeyindeki yükselme ile servikte oluşan servikal değişikliklerin ultrasonografik olarak tespitinin preterm eylem patogenezinde sorumlu tutulan koryoamniotisin tanısında kullanılabilirliğini de göstermişlerdir(96). Yanısıra preterm eylem semptomları olan intakt membranlı hastalarda servikojenital sekresyonda IL-6 düzeyinin yüksek olduğu; cut-off değeri 20 pg/ml alınır %100 spesifite ve negatif prediktif değere sahip olduğuda bildirilmektedir(97).

Preterm doğumun tanısında hormonal sirkülasyonda yer alan CRH ve estriol ile ilgili araştırmalarda literatürde yer almaktadır Estriol ölçümü geleneksel olarak seri kan numunelerinde ve 24 saatlik idrarda yapılmakta; oysa diüurnal ritim olduğundan bu şekilde ölçüm zor olmaktadır. Bu nedenle daha çok tükrük estriol ölçümü kullanılmaktadır. Ayrıca tükrük estriol

seviyesinin tercih edilmesinin bir nedeninde non invaziv olması ve toplanmasının kolaylığıdır, gerek *Touchstone* ve arkadaşlarının gerekse *Klopper* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda maternal plazmadaki estriol'ün %12 ile %17'sinin unkonjuge olduğu görülmektedir. Plazmanın konjuge kısmındaki estriol öncelikli olarak glukosiduronat, sülfat ve diskonjuge formlar olarak bulunmaktadır. Estriol tükürüğe öncelikli olarak pasif hücreler arası difüzyon ile girmekte ve plazmadaki unkonjuge serbest estriol konsantrasyonları ile bağlantılı değişiklik gösterebilmektedir. Böylece tükürükteki serbest unkonjuge estriol serumdaki serbest unkonjuge estriol konsantrasyonlarını yansıtmaktadır ki bu da biyolojik olarak aktif olan formdur. Tükürükteki konjuge estriol varlığı, toplam tükürük estriol miktarının %10'unu nadiren geçmektedir(98). Darne J ve ark'da tükürükteki steroid düzeylerinin plazmadaki unkonjuge serbest steroid (biyolojik aktif form) düzeylerini doğru olarak yansıttığını bildirmektedirler (99).

Doğumun başlamasından haftalar önce estriol düzeyinin yükselmesi ve doğum yaklaştıkça artışın dahada belirginleşmesi, ölçümün preterm doğumun tanısında kullanılabileceği yönünde fikir oluşturmuş ve buna yönelik çalışmalar başlatılmıştır.

McGarrigle ve ark. doğumun başlamasına 4 hafta kalıncaya kadar günlük olarak tükürükteki estriol ve progesteron düzeyi ölçmüşlerdir progesteron düzeyi plato çizerken estriol konsantrasyonun devamlı artış gösterdiğini bulmuşlar; aynı zamanda tükürükteki estriol düzeyinin plazma unkonjuge estriol düzeyiyle korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir(100).

Evans ve ark'da tükürük estriolünün plazmadaki biyoaktif estriol formunu doğru olarak yansıttığını, estriolün gebelik boyunca takibinde tükürüğün güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir(101). *Lancelin* ve ark'da 25 normal gebede yaptıkları çalışmada 13. haftadan doğuma kadar tükürük ve plazma unkonjuge estriollerini karşılaştırmışlar ve aralarında uyumlu bir korelasyon bulmuşlardır. Her hasta için tükürük estriolü ile plazma unkonjuge

estriolü arasındaki oranın gebelik süresince sabit olduğu fakat hastadan hastaya oransal değişikliklerin görülebildiğini belirtmektedirler(102).

Fischer-Rasmussen W ve ark. normal gebelerde 30. haftadan 41 haftaya kadar tükürük estriolü ile serum estriolünü karşılaştırmışlar ikisinde uyum içerisinde arttığını tespit etmişlerdir(103). *Vining ve ark.* da Tükürük estriolünün gebelik haftası ilerledikçe arttığı, bu artışta serum unkonjuge serbest estriol artışı ile uyum içerisinde olduğu sonucuna varmışlardır. Estrioldeki artış 32 ile 33 haftalar arasında küçük, ama kaydedeğer oranda olup; 36 ile 37 haftalar arasında ise daha büyük artış göstermektedir(104).

Bizim çalışmamızda 3 hafta içerisinde doğum yapan tüm gruplarda serum unkonjuge serbest estriolünde, 3. haftadan sonra doğum yapan hastalara oranla özellikle 33 ile 34 haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasada kaydedeğer bir artış söz konusudur. Buna karşın *Ellis MJ ve ark'*nın yaptığı bizim çalışmamıza benzer çalışmada preterm doğum yapan hastaların, serum unkonjuge serbest estriol düzeyleri term doğum yapan aynı gebelik haftasındaki gebelerle benzer bulunmuştur. Araştırmacılar bu testin preterm doğum tanısında kullanılamayacağı öne sürülmektedir(105).

Noninvaziv, hastalar tarafından kabul edilebilir bir yöntem olması ve serumdaki unkonjuge estriol seviyesini yansıtmamasından dolayı preterm eylemi tanımadaki estriolün etkinliğini araştıran çalışmalar, daha çok tükürük estriolündeki değişimlerin değerlendirilmesine yönelik yapılmıştır. *Kono H ve ark* çalışmalarında doğum eylemi olan ve olmayan hastalardaki serum unkonjuge estriol oranlarını karşılaştırmışlar; iki grup arasında kaydedeğer bir fark gözlenmemiştir. Doğum eyleminin uzaması halinde, multipar gebelerde unkonjuge serbest estriol seviyelerinin derece derece azaldığını, fetal distresi olan gebelerde ise daha da düşük seviyelere indiğini bildirmektedirler(106).

Heine RP ve ark asemptomatik ve semptomatik hasta gruplarında tükürük estriolünü değerlendirmişlerdir. Hastaları Creasy skorlama sistemine

göre düşük ve yüksek riskli olarak ayırarak 22. haftadan itibaren haftalık tükürük estriolleri ölçülmüş, 2.1 ng/ml veya üzerindeki değerler pozitif kabul edilmiştir. Düşük riskli popülasyonda tek pozitif testin preterm doğumu tanımda %50 sensitiviteye, %81 spesifiteye, %7 pozitif prediktif değere, %98 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. Yüksek riskli hastalarda ise %64 sensitivite, %68 spesifite, %14 pozitif prediktif değer, %96 negatif prediktif değer tespit edilmiştir. İki tane arka arkaya pozitif test sonucu bulunan hastalarda spesifite ve pozitif prediktif değer de belirgin düzelmeye rağmen sensitivite az miktarda azalmıştır. Bu test semptomatik hastalara uygulandığı takdirde sınır değeri 1.4ng/ml alınırsa %61 oranında preterm doğumun tanınabileceğine dikkat çekilmektedir(107).

Hedriana HL ve ark. Doğum eylemi başlamadan haftalar önce tükürük estriolünün yükselmeye başladığını tespit etmişlerdir. Çalışmalarında 30. haftadan itibaren eylemin başlangıcı ve doğuma kadar tükürük estriolü ölçülmüş estrioldeki artış nonlineer olup 30. haftadan doğuma kadarki dönemde %201'lik artış saptanmıştır. Özellikle 35. haftadan sonraki yükselmenin daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar estrioldeki artışın doğumdan yaklaşık 5 hafta önce başladığını bu artışın tespit edilmesiyle preterm eylemli hastaların tanınabileceğini vurgulamaktadırlar(108).

McGregor JA ve ark. yayınladıkları meta analizde term ve preterm gebelerde doğumun yaklaştığının endokrin sinyali olarak tükürük estriolünün kullanılabilmesini bu testin pozitif olmasının doğum zamanını 3 hafta önceden belirleyebildiğini; negatif test sonucunun ise yüksek negatif prediktif değeri sayesinde 2-3 hafta içerisinde doğumun gerçekleşmeyeceğinin iyi bir göstergesi olduğunu bildirmektedirler(109).

Term ve preterm doğum yapan hastalarda doğum başlamadan 3 hafta öncesinde tükürük estriol'nün bir anda artış gösterdiği, tükürükte tespit edilen 2.3 ng/ml değerinin preterm doğumu tanımda %77 spesifite, %71

sensitiviteye sahip olduğu, bu yöntemin preterm doğum tanısında kullanılabileceği bir diğer yayında dikkati çekmektedir(110).

Darne J ve ark. Membranları intakt idiopatik preterm eylemi olan hastalarda tükrük estriol/progesteron oranının term doğum yapan hastalara benzer şekilde preterm doğum yapanlarda'da doğum yaklaşınca yükseldiğini bunun preterm doğum tanısında kullanılabilecek bir yöntem olabileceğini vurgulamışlardır(111).

Preterm eylem semptomları olan 24 ile 34 hafta arasındaki hasta popülasyonunda uygulanan bir çalışmada preterm doğum yapan hastaları tanımda CRH , CRH bağlayan protein ve aktivin A'nın klinik kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir. CRH'nin tanı değeri düşük olup %39 sensitiviteye, %67 pozitif prediktif değere, %75 negatif prediktif değere sahiptir. Aynı çalışmada subgurup oluşturularak glukokortikoid tedavisinin serum estriol ve CRH düzeyine etkisine bakılmış deksametazona bağlı estriol düzeyi düşerken CRH seviyesinin değişmediği belirtilmektedir(112).

Plazma CRH düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada preterm eylemi olan hastalarda eğer eylem infeksiyona bağlı değilse maternal CRH yüksek bulunmuştur(113). *Bititis ve ark* da preterm eylem tanısı olup tokolitik tedavi alan hastalarda CRH'sı yüksek olanlarda doğumun bir hafta içerisinde gerçekleştiğini bildirmektedirler(114). *Holzman ve ark* 2. trimester hastalarında yaptıkları çalışmada CRH'nin yüksek negatif prediktif değerinin preterm doğumun dışlanmasında kullanılabileceğini bildirmektedirler(115). Benzer bir çalışmada *Leung TN ve ark.* CRH'nin 15-20. gebelik haftasında tespitinin preterm doğum prediksyonunda kullanılabileceği, en iyi cut-off değer 1.9 MoM (multiples of the median) olduğu ,bu değer baz alınırsa yaklaşık %72 sensitivite,%78 spesivite, %99 negatif prediktif değere sahip olduğuna dikkati çekmektedirler.(116), *Inder WJ ve ark.*'da CRH'nin yüksek riskli hasta popülasyonunu tanımak için kullanılabileceğini ama %50'nin üzerindeki

hastayı tanıyamadığı için rutin kullanımının uygun olmadığı sonucuna varmaktadırlar(117).

Preterm doğum prediksyonunda kullanılabilecek yöntemlerden biriside servikal uzunluğun değerlendirilmesidir. Asemptomatik hastalarda ikinci trimesterde yapılacak ultrasonografiyle kısa serviksin tespit edilmesi yüksek risk taşıyan hastaları tespitini sağlar; ayrıca preterm eylem tanısıyla takip edilen hastalarda servikal değişikliklerin ultrasonografiyle gözlenmesi tanıda yardımcı olur. Buna yönelik çalışmalarda *Heath ve ark* .asemtomatik hastaların 23. haftada servikal uzunluklarını ölçmüşler populasyonun %2'sinde 15 milimetrenin altında servikal uzunluk tespit etmişler, bu olguların %90'ı 32 haftanın altında %60'ı 28 haftadan önce doğum yapmıştır(118). *Hassan ve ark*'nın benzer çalışmasında da 2. trimesterde servikal uzunluğu 15 mm'ye eşit veya altında olan hastaların %50'si preterm doğum yapmıştır(119). Preterm doğum için düşük riske sahip populasyonda servikal uzunluğun 29mm veya altında olmasının; yada internal os dilatasyonun 5 mm 'den fazla ölçülmesinin düşük sensitivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu tespit edilmiştir(120). *Oven J ve ark*. 16-18 haftadan 24 . haftaya kadar belirli aralıklarla servikal uzunluğu değerlendirmişler, 25 mm'den kısa olan servikal uzunluğun preterm doğum için prediktivesinin %69 sensitiviteye, %80 spesifiteye, %55 pozitif prediktif değere sahip olduğunu görmüşlerdir(121). *Andersen HF ve ark* TVUSG'nin dijital muayene ve abdominal ultrasonografiye oranla serviksi değerlendirmede daha etkin olduğunu, 39 mm ve altında tespit edilen servikal uzunluğun preterm doğumların %76 'sını tanıyabildiğini bildirmişlerdir(122). *Healt ve ark* 15 mm ve altında servikal uzunluğu olan gebelerde preterm doğum relatif riskini 46.2 (%95CI, 18.8-113.6) fibronektin pozitif olanlarda relatif riski 8.1 (%95CI, 3.8-17.5) tespit etmişlerdir(123). *Guzman ve ark* preterm doğum için yüksek riskli kabul edilen populasyonda 2. trimesterde yapılan ultrasonografide 25 mm veya altında olan servikal uzunluğun preterm doğum prediksyonunda iyi bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir(124). Preterm doğum öyküsü olan gebelerde servikal uzunluk ve fetal fibronektin tespitinin rekürrensi tanımadaki etkinliğin araştırılmış

fibronektin testi (+) olanlarda servikal uzunluk 25mm'nin altında ise %65 26- 35 mm arasında ise %45, 35 mm üzerinde ise %7, rekürrens bulunmuş; fibronektini negatif olanlarda ise rekürrens oranı daha düşük saptanmıştır(125).

Preterm eylem bulguları olan hasta gurubunda yapılan çalışmada servikal uzunluğu 20mm'ye eşit veya altında olanlarda yaklaşık bir ay içerisinde doğumun gerçekleşeceği; 31mm ve üzerinde servikal uzunluğa sahip olanlarda ise bu sürede doğumun büyük olasılıkla olmayacağı gösterilmiştir(126).Bizim çalışmamızda da preterm eylem semptomları olan ve 3 hafta içerisinde doğum yapan hastaların servikal uzunlukları 3 hafta içerisinde doğurmayan ve biri dışında, geri kalanları terme kadar devam eden semptomatik hastalara göre daha kısa bulunmuştur.

SONUÇ

Preterm doğumlar sebep oldukları bir çok maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeden dolayı önemini halen korumakta ve yenidoğan ölümlerinde birinci sırayı almaktadır. Bu nedenle preterm doğuma yol açan etkenler veya bu riski artıran faktörler saptanıp, bunlar tedavi ve kontrol altına alınırsa bu konuda daha başarılı olunacağı kesindir.

Preterm eylem semptomları olan hastaların yaklaşık %70'i preterm doğuma ilerlememekte bu hastalardan preterm doğuracakların tanınması da obstetrik açıdan önemli olmaktadır. Bu sayede hem gerekli müdahaleler için zaman kazanılabilir , hem de yalancı doğum eylemi olan hastaların tespitiyle, bu hastalara yan etkileri fazla olan tokolitik tedavi uygulanmaktan kaçınılabilir. Çalışmamızda preterm eylem semptomları olan hastalarda serum unkonjuge estriol değerinin preterm doğuracak hastaları tanımadaki etkinliğini araştırdık

Araştırmamız sonucunda preterm eylem tanısı ile hospitalize ettiğimiz hastalardan 1.2.3. hafta içerisinde doğuranların serum unkonjuge serbest estriol değerlerinin, üç hafta içerisinde doğurmayanlarla anlamlı bir farkınının olmadığı sonucuna vardık.

Çalışmamızda ek olarak gebelerin transvajinal ultrasonografiyle servikal uzunluklarını değerlendirdik. Preterm doğuranların serviksleri daha kısa olup fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Bu değerlendirmeler sonucunda serum unkonjuge estriol değerinin preterm doğumu tanımada etkin olmadığı, servikal uzunluğun ise pretem doğumu tanımada etkili olabileceği sonucuna vardık.

ÖZET

Çalışmada Ağustos 2003 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında preterm eylem semptomlarıyla başvuran hastalardan, bizim kriterlerimize uyan (26 ile 36 hafta arasında gebeliği olan, 3 cm'in altında servikal dilatasyona sahip, membranları intakt tekil gebeler) 73 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar kendi aralarında 4 gruba ayrıldı(bir hafta, iki hafta, üç hafta içerisinde doğuranlar ve üç haftadan sonra doğuranlar) ilk 3 grubun serum unkonjuge serbest estriol değerleri ayrı ayrı 4. gruba(3. haftadan sonra doğum yapanlar) ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. İstatiksel olarak anlamlı olmasada preterm doğum yapan hastaların serum unkonjuge serbest estriol değerlerinin 33 ile 34. haftalar arasında yükseldiği saptandı. Transvajinal ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluklar karşılaştırıldığında preterm doğum yapanların servikslerinin anlamlı olarak kısa olduğu belirlendi. Sonuç olarak serum unkonjuge serbest estriol'ü preterm doğumları tanımada etkili olmayıp servikal uzunluk ölçümünün ise literatür bilgileriyle uyumlu olarak preterm doğumu tanımada kullanılabileceği vurgulandı.

KAYNAKLAR

1. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol* 2003;30(4):701-33
2. Jay D. Iams, MD. The Epidemiology of Preterm birth. *Clin Perinatol* 2003; (30): 651-664
3. Robert L, Goldenberg, MD. The management of preterm labor *Obstet Gynecol* 2002 ;100:1020-37
4. Beksaç SM, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken Doğum. In: Gelişen O (ed) *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel İstanbul, 2001 s1142-1165
5. Behrman, Kliegman, Senson, The high-risk infant Nelson *Textbook of pediatrics* 16 th edition 474-86
6. Michael M Slattery, John Morrison. Preterm delivery *Lancet* 2002 ;360:1489-97
7. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):1051-5
8. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(6):1562-5; discussion 1565-7.
9. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, Kirby-McDonnell A, Polansky M. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;78(3 Pt 1):326-9
10. Julian N. Robinson, Joan A, Regan and Errol R Norvitz. The epidemiology of preterm labor *Seminars in perinatology* Vol 25, no.4, 2001:204-214
11. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and

- premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 1994 ;4(4):271-8.
12. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):581-589
 13. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):741-8
 14. J Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *Nutr.* 2000;130(2S Suppl):443-447
 15. Akinbami LJ, Schoendorf KC, Kiely JL. Risk of preterm birth in multiparous teenagers *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 ;154(11):1101-7.
 16. Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S, Seidman DS. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):935-9
 17. Lao TT, Ho LF. Induced abortion is not a cause of subsequent preterm delivery in teenage pregnancies. *Induced abortion is not a cause of subsequent preterm delivery in teenage pregnancies.* *Hum Reprod* 1998 13:758-61
 18. Zhou W, Sorensen HT, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obstet Gynecol.* 1999;94(6):948-53
 19. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies *Hum Reprod.* 1997;12(10):2277-81
 20. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn *Fertil Steril.* 1997;68(2):224-30
 21. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN. diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol.* 2000 ;96(4):483-9
 22. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol.* 2000 ;96(4):483-9

23. Koike T, Minakami H, Kosuge S, Usui R, Matsubara S, Izumi A, Sato I. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999;25(5):309-13
24. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoone D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):41-4
25. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1103-13
26. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Wittrup M, Bock JE. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(8):640-4
27. El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1999 ;93(2):207-12
28. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):978-82
29. Hemmingsson E. Outcome of third trimester pregnancies after cryotherapy of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol*1982 ;89(8):675-7
30. Muechler EK, Huang KE. Plasma estrogen and progesterone in quintuplet pregnancy induced with menotropins. *Am J Obstet Gynecol.*1983;147(1):105-6
31. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ. Births: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep.* 1999 Apr 29
32. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 1988 13;319(15):972-8
33. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):351-7

34. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989 ;73(4):576-82
35. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):692-5
36. Beksaç SM, Demir N, Koç A, Yüksel A. Normal Doğum. In: Gelişen O (ed), *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel İstanbul 2001 s1258-1298
37. Garfield RE, Baulieu EE. The antiprogesterone steroid RU 486: a short pharmacological and clinical review, with emphasis on the interruption of pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1987 ;1(1):207-21
38. Joseph A, Majzoub, MD, James A. McGregor, MD, Charles J. Lockwood, MD, Roger Smith, MD, Martha Snyder Taggart, MA, and Jay Schulkin, PhD A central theory of preterm and term labor : Putative role for corticotropin-releasing hormone *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:232-41
39. Jay D, Iams, MD. Prediction and Early Detection of Preterm Labor *Obstet Gynecol* 2003 vol 101 no 2
40. Cousins L. Cervical incompetence, 1980: a time for reappraisal. *Clin Obstet Gynecol.* 1980;23(2):467-79
41. Wood C, Bannerman RH, Booth RT, Pinkerton JH, The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography *Am J Obstet Gynecol* 1965 1;91:396-402
42. Stubbs TM, Van Dorsten JP, Miller MC The preterm cervix and preterm labor : relative risks, predictive values, and change over time *Am J Obstet Gynecol* 1986 ;155(4):829-34
43. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited *Obstet Gynecol* 1986;68(3):434-5
44. Önderoğlu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59(3):223-8

45. Bouyer J, Papiernik E, Dreyfus J, Collin D, Winisdoerffer B, Gueguen S. Maturation sing of the cervix and prediction of preterm birth *Obstet Gynecol* 1986;68(2):209-14
46. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):956-64
47. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2(6):402-9
48. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):723-30
49. Giuseppe Rizzo, Alessandra Capponi, Emanuela Angelini, and Carlo Romanini. Ultrasonographic and biochemical markers of preterm labor *J Matern Fetal Invest* 1998(8):150-155
50. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of cervix and the risk of spontaneous premature delivery. Nation Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network *N Engl J Med* 1996;334(9):567-72
51. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol.* 2003;30(4):701-33
52. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor *Ultrasound Obstetecol* 2003;21(6):552-5
53. Shi CY, Zhang YY, Jin YZ, Dong Y. Study of the cervix of normal pregnancy and threatened preterm delivery using transvaginal sonography *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2003;38(5):264-6
54. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor *Obstet Gynecol* 1994,84(1):40-6

55. Mukarawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length *Obstet Gynecol* 1993;82(5):829-32
56. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, Newman LA, Ray DA, Walton DL, Armstrong MA. Monitoring women at risk for preterm labor *N Engl J Med* 1998;338(1):15-91
57. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeing LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ;81(5):424-9
58. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated c-reactive protein levels *Obstet Gynecol* . 1993;82(4 pt 1):509-14
59. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski M, Roberts JM; NICHD MFMU Network. The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth *Am J Obstet Gynecol* .2002;186(5):990-6
60. Charles J. Lockwood, MD. Stress-associated preterm delivery: The role of corticotropin-releasing hormone *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:264-6
61. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery *Am J Gynecol* 1999;180(1 pt 3):257-63
62. Alan D. Bocking, John R. G Challis, Claudia Koberits. New approaches to diagnosis of preterm labor *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:247-8
63. Leon Speroff, Robert H Glass, Nafhan G. Kaser. *Klinik Jinekologjik Endokrinoloji ve Infertilite Williams Wilkins* 1996 251-289
64. Goodwin TM. A role for estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 3):S208-13

65. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretion as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991 ;325 (10):669-74
66. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1146-51
67. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):141-5
68. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, Macpherson C, Leveno KJ, Moawad AH, Sibai B, Heine RP, Ernest JM, Dombrowski MP, Miodovnik M, Wapner RJ, Iams JD, Langer O, O'sullivan MJ, Roberts JM. Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;183(2):469-75
69. Utter GO, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting cervical change for the diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):882-6
70. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001 ; Suppl 2:78-89
71. A.O. Odibo, S.H. Ural and G.A. Macones. The prospects for multiple-marker screening for preterm delivery: does transvaginal ultrasound of the cervix have a central role? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:429-35
72. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1885-93; discussion 1893-5

73. Wapner RJ, Cotton DB, Artal R, Librizzi RJ, Ross MG, A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in absence of daily nursing contact *Am J Obstet Gynecol* 1995 ;172(3):1026-34
74. Katz M, Gill PJ, Newman RB. Detection of preterm labor by ambulatory monitoring of uterine activity: a preliminary report *Obstet Gynecol* 1986 ;68(6):773-8
75. Leeson SC, Maresh MJ, Martindale EA, Mahmood T, Muotune A, Havkes N, Baldwin KJ. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(1):48-53
76. Closset E, Dufour P, Coeugnet C, Subtil D, Valat AS, Puech F. Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery, *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29(11):808-13
77. Morrison JC, Naef RW 3rd, Botti JJ, Katz M, Belluomini JM, McLaughlin BN. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity *Obstet Gynecol* 1996;87(5pt 1):649-55
78. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, Berkowitz RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169(4):798-804
79. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA, Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery *Obstet Gynecol* 1999 ;93(4):517-22
80. Lopez RL, Francis JA, Garite TJ, Dubyak JM, Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1103-6
81. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JH; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study:

- can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2001 ;184(4):652-5.
82. Paternoster DM, Stella A, Gerace P, Manganelli F, Plebani M, Snijders D, Nicolini U. Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 ;79(2):123-9.
 83. Dodds WG, Iams JD, Maternal C-reactive protein and preterm labor J Report Med 1987 ;32(7):527-30
 84. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(5):424-9
 85. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 1988 ;319(15):972-8
 86. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 ;161(3):817-24
 87. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):517-22
 88. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 2000 ;342(8):534-40
 89. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all

- spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health*. 1998;88(2):233-8
90. Von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S, Hettinger S, Loibl S, Aulmann M, Kaufmann M. Predictive value of serum interleukin-6 and -8 levels in preterm labor or rupture of the membranes *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ;79(8):667-72
 91. Lange M , Chen FK, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretion as a predictor of preterm delivery *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(4):326-9
 92. Apuzzio J, Chan Y, Al-Khan A, Illsley N, Kim PL, Vonhaggen S. Second-trimester amniotic fluid interleukin -10 concentration predicts preterm delivery .*J Maternal Fetal Neonatal Med* 2004;15(5):313-7
 93. Murtha AP , Greig PC, Jimmerson CE , Herbert WN Maternal serum interleukin-6 concentration as marker for impending preterm delivery *Obstet Gynecol* 1998;91(2):161-4
 94. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin 6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4pt 1):812-7
 95. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. The diagnostic value of interleukin-8 and fetal fibronectin concentrations in cervical secretions in patients with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med*. 1997;25(6):461-8
 96. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12(2):86-92
 97. Lange M, Chen FK, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW Elevation of interleukin -6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery . *Acta Obstet Gynecol Scand* .2003;82(4):326-9

98. Voss HF. Saliva as a fluid for measurement of estriol levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 ;180(1 Pt 3):S226-31.
99. Darne , McGarrigle HH,Lanchelin GC. Saliva oestriol, oestradiol, oestrone and progesterone levels in pregnancy:spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ;94(3):227-35
100. McGarrigle HH ,Lachelin GC. Increasing saliva oestriol to progesterone ratio in late pregnancy:a role for oestriol in initiating spontaneous labour in man? *Br Med J (Clin Res Ed)*1984 25;289(6443):457-9
101. Evans JJ, Wilkinson AR ,Aickin DR. Salivary estriol concentrations during normal pregnancies and a comparison with plasma estriol *Clin Chem* 1984 ;30(1):120-1
102. Lachelin GC, McGarrigle HH. A comparison of saliva, plasma unconjugated and plasma total oestriol levels throughout normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(12):1203-9
103. Fischer-Rasmussen W, Gabrielsen MV, Wisborg TRelation of estriol in saliva to serum estriol during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1981;60(4):417-20
104. Vining RF, McGinley R, Rice BV. Saliva estriol measurements: an alternative to the assay of serum unconjugated estriol in assessing fetoplacental function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 ;56(3):454-60
105. Ellis MJ, Livesey JH, Inder WJ, Prickett TC, Reid R. Plasma corticotropin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: gestational patterns and ability to predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):94-9
106. Kono H ,Furuhashi N, Fukaya T, Shinkawa O, Takahashi T,Tsujiei Yajima A Serum unconjugated estriol levels during spontaneous labor *Tohoku J Exp Med* 1987;152(2):129-32
- 107.- Heine RP,McGregor JA,Goodwin TM,Artral R ,Hayasli RH ,Robertson PA,Varner MW .Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth *Obstet Gynecol.*2000 ;96(4):490-7

108. Hedriana HL, Munro CJ, Eby –Wilkins EM, Lasley BL Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):123-30
109. McGregor JA, Hastings C, Dullien V V .A meta- analysis of salivary estriol (Se(3)) as a means to identify women at risk for preterm birth due to fetal – plecental endocrine mechanisms *Prim.Care Update Ob Gyns* 1998;5(4):179
110. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1337-42
111. Darne J, McGarrigle HH, Lachelin GC. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before preterm delivery: a possible predictor for preterm labor? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 ;294(6567):270-2
112. Coleman MA, France JT, Schellenberg JC, Ananiev V ,Townend K ,Keelan JA Grome NP ,McCowan LM. Corticotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormone-binding protein, and activin A in maternal serum: prediction of preterm delivery and response to glucocorticoids in women with symptoms of preterm *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):643-8
113. Warren WB,Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin –releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor *Am J Obstet Gynecol.*1992 ;166(4):1198-204 discussion 1204-7
114. Bititis A, Madsen G ,McLean M, O’Callaghan S,Smith R, Giles W. Corticotropin realising hormone :a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of the treatment or preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):862-6
115. Holzman C, Jetton J, Siler-Khodr T, Fisher R, Rip T. Second trimester corticotropin-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):657-63
116. Leung TN, Chung TK, Madsen G, McLean M, Chang AM, Smith R. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels

- in pregnancies that delivered before 34 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(10):1041-6
117. Inder WJ, Prickett TC, Ellis MJ, Hull L, Reid R, Benny PS, Livesey JH, Donald RA. The utility of plasma CRH as a predictor of preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5706-10
 118. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH.. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):312-7. Comment in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):301-3
 119. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1458-67. Comment in: *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):1045-6.
 120. Taipale P, Hiilesmaa V.. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):902-7
 121. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001;286(11):1340-8.
 122. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):859-67
 123. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG.* 2000;107(10):1276-81
 124. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):204-10.

125. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):1035-40.
126. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Transvaginal sonography in prediction of preterm delivery in patients presenting with signs and symptoms of preterm labor. *Transvaginal sonography in prediction of preterm delivery in patients presenting with signs and symptoms of preterm labor* *Ginekol Pol.* 2001;72(10):778-82