

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM EYLEMİN OLASI NEDENLERİNE AİLE
HEKİMLİĞİ AÇISINDAN BAKIŞ

Dr. Burcu GÜNGÖR ERGÜN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM EYLEMİN OLASI NEDENLERİNE AİLE
HEKİMLİĞİ AÇISINDAN BAKIŞ

Dr. Burcu GÜNGÖR ERGÜN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Murat ÜNALACAK

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Burcu GÜNGÖR ERGÜN'e ait "Preterm Eylemin Olası Nedenlerine Aile Hekimliği Açısından Bakış" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 05.10.2011

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Murat ÜNALACAK Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, yapıcı eleştirileriyle yol gösteren, yazdıklarımı sabırla okuyup düzelten, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan danışmanım ve hocam Prof. Dr. Sayın Murat ÜNALACAK'a ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sosyal, bilimsel ve kişisel desteğiyle varlığını her zaman yanımda hissettiğim, kişiliği ve erdemli duruşuyla örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Sayın İlhami ÜNLÜOĞLU'na teşekkürlerimi borç bilirim. Tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Mehmet Şükrü ERGÜN ve tez çalışmamın yürütülmesinde sürekli yanımda olan arkadaşlarım; Uzm. Dr. Teslime Nazlı PİŞİRGEN, Arş. Gör. Dr. Bengü PALA, Arş. Gör. Dr. Aslı Melek ZEYTİN'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, rotasyon yapmış olduğum disiplinlerdeki değerli hocalarıma eğitimime olan katkılarından dolayı teker teker teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Güngör Ergün, B. Preterm Eylemin Olası Nedenlerine Aile Hekimliği Açısından Bakış. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Preterm eylem; son adeti kesin olarak bilinen bir gebenin; son adetinin ilk gününden itibaren 20-37. haftalar arasında eyleme girmesi ve bu eylem ile servikal açıklık ve silinmede eylem süresince değişiklik olması halidir. Preterm eylem, obstetriğin başlıca sorunlarından biridir. Neonatal mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Çalışmanın amacı, preterm eylemin olası bu risk faktörlerini inceleyerek, bu faktörlerden önleyebileceklerimizi saptamak, gebelik öncesi dönemde ve gebelik süresince daha iyi danışmanlık hizmeti vermek, yenidoğan için yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan; takip ve tedavi maliyeti çok yüksek olan preterm eylemi önlemeye çalışmaktır. Çalışmaya 6 aylık süreçte Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde preterm eylem tanısı ile takip ve tedavi edilen gebeler ile preterm eylem tanısı olmayan termde doğum yapmış toplam 120 gebe alındı. Bu araştırmada katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ve gebelik öykülerini belirlemek için tarafımızca hazırlanmış sosyodemografik bilgi formu ve risk faktörlerini içeren anket formu kullanılmıştır. Çalışmada fetus sayısı, uterin anomali varlığı, gebelik sırasında kanama olması, birinci ve beşinci dakika APGAR skorları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.005$). Çalışmada anne yaşı, doğum sıklığı, önceki gebeliklerinde preterm eylem öyküsünün varlığı, gebelik öncesi beden kitle indeksi, gebe kalma tekniği, sigara kullanımı, enfeksiyon ve sistemik hastalık öyküsü açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Preterm doğum önleme çabalarına karşın, her zaman istenen sonuç alınamamaktadır. Bu nedenle preterm eylem başlamadan preterm eylem riski olan gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, preterm eylem, risk faktörleri, birinci basamak

ABSTRACT

Güngör Ergün, B., Potential risk factors for preterm labor from family medicine point of view. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Specialty Thesis, Eskişehir, 2011. The definition of preterm labor is, beginning of the delivery of a pregnant, whose last menstruation period date is certainly known, at 20th-37th weeks, accompanied by widening of cervical apertura and change of cervical evanescence during the labor. Preterm labor is one of the common problems of obstetrics and it is the most important cause of neonatal mortality and morbidity. The aim of this study is to determine preventible risk factors for preterm labor, to give better consultancy service before and during pregnancy, to try to prevent preterm labor that causes high neonatal mortalities and morbidities and economic burdens for both diagnosing and treatment, by investigating the potential risk factors for preterm labor. A hundred and twenty pregnant who has already been diagnosed for preterm labor and admitted to Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Polyclinics of Gynecology and Obstetrics Department during six months, were included in the research. We used our own survey to determine sociodemographic characteristics and pregnancy histories of participants. Fetus numbers, presence of uterine abnormality, bleeding during pregnancy, APGAR scores of first and fifth minutes were significantly different between term and preterm labor groups ($p < 0.005$). In this study; maternal age, frequencies of births, previous preterm birth history, body mass index before pregnancy, the way of becoming pregnant, smoking and infections and systemic diseases were not significant for preterm labor. Despite all efforts to prevent preterm labor, it is not always possible to gather good results. Therefore, determining the pregnant who have the potential preterm labor risks is of great importance.

Key Words: pregnancy, preterm labor, risk factors, primary care

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Doğum Eyleminin Fizyolojisi ve Endokrinolojisi	3
2.2. Preterm Eylem ve Doğum	7
2.2.1. Tanım ve İnsidans	7
2.2.2. Perinatal Morbidite ve Mortalite	8
2.2.3. Preterm Eylemin Etyolojisi	8
2.2.4. Preterm Eylemin Tanısı	17
2.2.5. Preterm Eylemin Tedavisi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1 Örneklem Seçimi ve Verilerin Toplanması	30
3.2. Veri Toplama Araçları	31
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi formu	31
3.2.2. Anket Formu	31
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Yorumlanması	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ATP'az	Adenozin Trifosfataz
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfataz
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA	Dihidroepiandrostenodion
DHEAS	Dihidroepiandrostenodion sülfat
E	Östrojen
E1	Östron
E2	Östradiol
E3	Östriol
EMR	Erken Membran Rüptürü
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GJ	Gap Junction
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets
İL	İnterlökinler
İUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
MHZF	Myozin Hafif Zincir Fosfataz
MHZK	Myozin Hafif Zincir Kinaz
NEK	Nekrotizan Enterokolit
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
P	Progesteron
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PE	Preterm Eylem
PEMR	Preterm Erken Membran Rüptürü
PG	Prostaglandin
PPROM	Preterm Premature Ruptures of Membranes
RDS	Respiratuar Distress Sendromu

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
WHO	World of Health Organization
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
20- α DHP	20- α - dihidroksiprogesteron

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Spontan preterm eylemin major ve minör risk faktörleri	9
2.2. Gebelik sayısına göre fetal sonuçlar	10
2.3. Uterus anomalileri ile preterm doğum arasındaki ilişki	11
2.4. 100 gr glikoz testinde sınır değerler	14
2.5. Diabetik hastalarda gebelik komplikasyonları	15
2.6. Preeklampitik Gebelerde Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	17
2.7. Preterm eylemin en sık belirtileri	18
2.8. Preterm eylem tanı kriterleri	19
2.9. Bishop skorumlama sistemi	20
2.10. Tokolizin kontrendikasyonları	26
2.11. β -adrenerjiklerin kontrendikasyonları	28
4.1. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Preterm Eylem Durumlarına Göre Dağılımı	35
4.2. Preterm Eylem Durumu İle Meslek Arasındaki İlişki	38
4.3. Preterm Eylem ve Term Grubunda Gravida, Parite, Abortus ve Gebelik Haftası Değerleri Arasındaki İlişki	39
4.4. İstenen Gebelik Durumu İle Preterm Eylem Durumu Arasındaki İlişki	39
4.5. Tarama Testi Sonuçları ile Preterm durumları Arasındaki İlişki	40
4.6. Gebelerin Sigara ve Alkol Kullanma Durumları ile Preterm Eylem Durumları Arasındaki İlişki	40
4.7. Gebelerin Sistemik Hastalık Durumları ile Preterm durumları Arasındaki İlişki	41
4.8. Gebelik Sırasında Enfeksiyon Öyküsünün Olma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	42

	Sayfa
4.9. Bilinen Uterin Anomalinin Varlığı ile Preterm durumları Arasındaki İlişki	42
4.10. Birinci ve Beşinci Dakika APGAR Skorları ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	43
4.11. Gebelerin Erken Doğum Yapma Durumu, Önceki Gebelikleri ile Arasındaki Süre ve Gebelik Sırasında Kanamasının Olma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	44
4.12. Gebelerin Fetus Sayısı ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	45
8 Gebelerin VKİ Değeri ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	45
4.14. Gebelerin Gebe Kalma Teknikleri ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	45
4.15. Bu Gebelikte Servikal Serklaj Uygulanma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki	45

1.GİRİŞ

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. (1,2). Çağdaş obstetrik anlayışının gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma meydana geldiği halde preterm eylem (PE) tedavisi için bugüne kadar geliştirilen tedavi yöntemleri ile PE ve doğum insidansı azaltılamamıştır (3). Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı, konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %85'ini oluşturur (4). Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7-12'sidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran daha yüksektir (1, 5).

Preterm eylem ve doğuma ikincil olarak ortaya çıkan komplikasyonlar perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi erken dönemde ortaya çıkan sorunlar term bebeklere göre preterm doğan bebeklerde daha sık görülmektedir (6). Geç dönemde ise serebral palsi, görme bozuklukları ve işitme kayıpları gibi nedenler erken doğan bebeklerde sık görülmektedirler (7).

Preterm doğumu tetikleyen patofizyolojik olaylar net olarak bilinmemektedir. Preterm doğum için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Daha öncesine ait preterm eylem öyküsünün olması, birinci ya da ikinci trimesterde bir ya da daha fazla gebelik kaybının olması, düşük sosyo-ekonomik durum, annenin 18 yaş altında ya da 40 yaş üstünde olması, annenin sigara/ alkol/ uyuşturucu madde kullanımı, annede myom, uterin septum, bikornuat uterus gibi uterin anormallikler, plasenta anomalileri, annede koryoamniyonit, bakteriyel vaginozis, asemptomatik bakteriüri, akut pyelonefrit gibi enfeksiyöz nedenler, diabetes mellitus, hipertansiyon, anemi, hipertiroidi gibi sistemik hastalıklar, anneye ait risk faktörlerindedir. İntrauterin fetal ölüm, intrauterin gelişme geriliği, konjenital anomali varlığı ise fetusa ait risk faktörlerindedir. Preterm doğumun tedavisinde çeşitli tokolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin preterm doğumu 7 güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir (8). Bu nedenle preterm eylem başlamadan preterm eylem riski olan gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, preterm eylemin olası bu risk faktörlerini inceleyerek, bu faktörlerden önleyebileceklerimizi saptamak, gebelik öncesi dönemde ve gebelik süresince daha iyi danışmanlık hizmeti vermek, yenidoğan için yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan; takip ve tedavi maliyeti çok yüksek olan preterm eylemi önlemeye çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğum Eyleminin Fizyolojisi ve Endokrinolojisi

Normal gebelik süresi gebenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren yaklaşık 280 gün ya da 40 haftadır (9). Doğumun başlamasında hücrel, moleküler, ve hormonal düzenlemeler rol almaktadır. Bu faktörlerin kombinasyonu myometrial kontraktiletiyi düzenleyip doğum sırasında efektif kontraksiyonların oluşmasını sağlamaktadır. Yine de doğumun başlamasını kontrol eden faktörler net bilinmemektedir (10).

Hücrel Düzenleme

Myometriyal hücreler arasında, gebe olmayan uterusda az sayıda bulunan gap junction (GJ) adı verilen bağlantılardaki artış önemli rol oynar. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ bağlantılarının, gebelik ilerledikçe sayı ve boyutlarında artış olur. Term ve preterm eylem esnasında GJ'ların myometriyumda bol miktarda olduğu saptanmıştır (11). GJ, elektrik aktivite iletimini hızlandıran ve hücreler arası küçük moleküllerin geçişinin sağlandığı özel protein kanallarıdır. GJ'ların ekspresyonu östrojenlerle uyarılırken progesteron ile inhibe olur (10). Bu yapıların bulunması, iki hücre arasındaki membran rezistansının azalmasını ve iki hücre arasındaki iletişimin rahat yapılabilmesini sağlamaktadır. Myometriyumda GJ'ların esas yapısını konneksin 43 adı verilen protein oluşturur (11).

GJ'lar myometrial hücreler arası koordinasyonu sağlamaktadır. GJ'ların oluşması, permeabilitesinin değişmesi, GJ'ların yıkılması gibi kontrol mekanizmaları ile myometriyumun gebelik boyunca relaks kalması veya kontraksiyonu sağlanmaktadır. Myometriyum düz kaslardan meydana gelir. Düz kas aktin ve myozin flamanlarından oluşur. Myozin ve aktin flamanları çizgili kastan farklı olarak düz kas içinde fibriller halinde organize olmayıp, gelişigüzel demetler halinde bulunurlar. Ayrıca düz kasta aktin ve myozin flamanlarından başka üçüncü bir intermediate flaman grubu vardır. Bu flamanlar aktif kasılmada rol almayıp, aktin ve myozin flamanlarının organize bir mekanik ünite olarak çalışmasını sağlarlar. Böylece uterus oldukça fleksibl bir yapı kazanmakta, çizgili kastan on kat daha fazla kısalabilmekte ve fetusun her türlü pozisyonunda yeterli kontraktiletiyi sağlayabilmektedir. Gebelik esnasında yeni myozin enzimlerinin sentezlendiği ve gebe olan ve olmayan

uterustaki myozin Flamanlarının enzimatik olarak farklı olduğu son yıllarda saptanmıştır (12).

Moleküler Düzenlenme

Düz ve çizgili kaslarda kontraktileti hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) düzenler. Düz kasta kalsiyum konsantrasyonu ise hücre membranı, sarkoplazmik retikulum ve mitokondrilerce düzenlenir.

Hücre içinde Ca^{+2} 'un artması ile kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşur ve bu kompleks, Myozin Hafif Zincir Kinaz (MHZK) enzimine bağlanarak enzimi aktive eder. Myozin hafif zincir kinaz enzimi anahtar enzimdir. Myozinin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilir, myozin zincirinin başında değişiklikler olur ve myozin aktin ile aktomyozin kompleksini oluşturur. Aktin, myozinin adenozin trifosfataz (ATP'az) aktivitesini açığa çıkararak kasta kontraksiyon meydana getirir.

Relaksasyon ise Myozin Hafif Zincir Fosfataz (MHZF) enziminin yardımı ile myozin molekulünden fosfat grubunun çıkarılması sonucu gerçekleşir. Aktin, defosforile olmuş myozini tanımayacağından aktin-myozin bağı kopar ve kas gevşer.

Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ile kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin; Prostaglandin $F2\alpha$ ve oksitosin, hücre içi Ca^{+2} 'u, myozin hafif zincir kinazın (MHZK) fosforilasyonunu arttırarak uterusun kontraktilesini arttırmaları. Relaksin ise hücre içi siklik adenozin monofosfatazı (cAMP) aktive ederek hafif zincir kinazı inhibe eder ve intrasellüler Ca^{+2} 'u azaltır. β -adrenerjik ilaçlar da hücrede cAMP'i arttırarak MHZK aktivitesini azaltır, intrasellüler Ca^{+2} azalır, aktin-myozin ilişkisi azalır ve myometrium gevşer.

Hormonal Düzenleme

Hormonlardaki değişiklikler doğumun başlamasında kilit rol oynar. Hormonal düzenleme için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Doğum eylemi esnasında hayvanlarda progesteron (P) düzeyinde azalma saptandığı halde, insanda gösterilememiştir. İnsanda terme yakın dönemde östrojen (E) ile beraber progesteron düzeyi de artmaktadır (13). Bu nedenle sanılanın aksine kanda E/P oranı değişmemektedir. Lokal progesteron reseptörleri ise, termde azalmaktadır.

Progesteron 10. gebelik haftasına kadar korpus luteumdan üretilir. Erken gebelikte (<10hafta) ekzojen destek için günlük 100 mg progesteron gerekir, böylece maternal dolaşımda yaklaşık 10ng/ml düzey elde edilir (14). 10.gebelik haftasından

sonra progesteron sentezi plasenta tarafından gerçekleştirilir ve kan düzeyi giderek artar (14). Termde progesteron düzeyi 100-200 ng/ml arasında değişir ve plasenta günde 250mg progesteron üretir. Progesteronun doğumdaki rolü; progesteron çekilmesinin uterusun uyarılabilirliğini artırması tam açıklık kazanmamıştır. Hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, progesteronun lokal ve sistemik konsantrasyonlarındaki değişimler, doğumun başlamasında rol oynar (15).

İnsan amniyon ve koryonunda, 17- β , 20 α -OH dehidrogenaz enzimi vardır ve bu enzim, C18 ve C20 steroidleri okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelliği artan enzimin aktif östradiol (E2) ve inaktif 20- α -dihidroksiprogesteron (20- α DHP) üretmesine bağlı olarak koryon ve amniyonda E/P oranı artmaktadır. Burada oluşan lokal P çekilmesi desidua, koryon ve amniyonda PG sentezini başlatarak uterusu kontraksiyonlara neden olmaktadır (16).

Progesteron oksitosinin myometriyum üzerine etkisini bloke eder, en önemlisi de myometrial hücreler arası gap junction oluşumunu önler. Aynı zamanda prostaglandin F2 α 'nın oksitosin üzerine etkisini ve α adrenerjik uyarımı bloke eder. Böylece β adrenerjik etkiyi artırır (17,19). Ayrıca servikal olgunlaşma üzerine etkili IL-8 gibi bazı sitokinleri de inhibe eder (10,20).

İnsanda, eylemin başlaması ve sürdürülmesi sadece P çekilmesi ile açıklanamaz. Progesteron oksitosin ve prostaglandin reseptör inhibisyonu, gap junction inhibisyonu ve oksitosin, prostaglandin sekresyonunun supresyonu gibi mekanizmalarla gebeliğin devamında rol oynar (21).

Gebelikte giderek artan E değerlerinin kaynağı esas olarak fetustur (22). Fetal böbrek üstü bezinden ve maternal kandan alınan dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS), plasentada dihidroepiandrostenodiona (DHEA) dönüşür. Bu da yine plasentada önce androstenodion ve testosterona sonra östron (E1) ve östrodiol (E2) çevrilir. Ancak plasentada 16-hidroksilaz enzimi olmadığından östriol (E3) çevrilemez. Fetal karaciğerde DHEAS, hidroksi DHEAS'a çevrilir ve plasental sülfatazlarca plasentada östriol sentezlenir (22). Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmamakla beraber, GJ proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır.

Oksitosin, östrojenlerin etkisi ile desidua ve koryonda sentez edilir. E2 oksitosin reseptör konsantrasyonunu artırırken, P azaltmaktadır. Gebede oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve PE'de normalin 50-100 katına çıkmaktadır (12). Oksitosin reseptörleri, myometriümdan başka meme, beyin, pankreas, karaciğer ve yağ hücrelerinde de bulunur. İnsan oksitosin reseptörü 388 aminoasitli bir polipeptid olup dağılımı korpus ve fundusta eşit; alt uterin segment, isthmus ve servikste daha az oranda bulunmaktadır (12).

Oksitosin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak ve myozin hafif zincir kinaz fosforilasyonunu artırarak kontraktileteyi artırır. Ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını inhibe eder. Böylece aktin-myozin ilişkisini uzatarak kas kasılmasını artırır. Doğum eyleminin ilk evresinde oksitosin düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve ikinci evresinde de bu yükselişin daha arttığı saptanmıştır. Oksitosin, desidua ve miyometriyal dokularda PGE₂ ve PGF_{2α} yapımını artırır (18). Serviksin açılması, oksitosinin olasılıkla desidudaki prostaglandin sentezini uyarmasına bağlıdır.

Relaksin primer olarak korpus luteumda yapılan ayrıca myometrium, desidua ve plasenta tarafından da sentezlenebilen ovarian bir hormondur. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterin aktiviteyi bloke etmede ve gebelik boyunca miyometriyumun sessiz kalmasını sağlamada muhtemelen progesteron ile sinerjistik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir (18).

Kortizol maternal kanda 34-36. haftalarda artar, fakat insanlarda, hayvanlarda gösterildiği gibi doğumun başlamasında rolü olduğu saptanmamıştır. Ancak fetal kortizol, plasentadan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasental kaynaklı PGE₂ ve PGF_{2α} salınımına neden olur (23).

Prostaglandinlerin (PG) eylemin başlamasındaki rolü, hayvan deneylerinde gösterilmişse de insanda bu durum kesin değildir. İnsanda, PG'ler eylem öncesi değil daha çok eylem sırasında veya postpartum dönemde artmaktadır (13). PG'lerin eylem esnasında artışı, fetal zarlar ve desidua parietalisin vajinal sıvılarla karşılaşması ve bakterilerin toksin ve sitokinlerince oluşturulmaktadır. Fetal zarlar membran fosfolipidlerinden zengindir. Bu fosfolipidler PG prekürsörü olan araşidonik

asit içerir. Araşidonik asit membrandan serbestleştikten sonra lipooksijenaz yolu ile lökotrienler, siklooksijenaz yolu ile de PG'ler oluşur. PG'lerin lokal etki ettiği düşünülürse, kontraksiyonların başlamasında esas olarak desidual ve myometrial PG'lerin rol oynadığı düşünülmektedir (16). Eylemde maternal kanda, PG'ler ve araşidonik asit artar. Servikal muayene, membranların alt segmentten sıyrılması veya rüptürü, PG salınımına neden olur.

Endotelin-1 muhtemelen gebeliğin uyardığı hipertansiyon etyolojisinde rol oynayan kuvvetli vazokonstrüksiyon yapan bir maddedir. Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1 gebe olmayan uterusun alınan miyometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar. Bu etki hücre içi depolardan kalsiyum salınması ya da hücre içerisine kalsiyum girişini hızlandırarak olmaktadır (18).

2.2. Preterm Eylem ve Doğum

Preterm eylem ve doğum neonatal morbidite, mortalite ve özellikle de uzun dönem sağlık problemlerinin major nedenlerindedir. Prematür doğan infantlar term doğanlara göre serebral palsy, respiratuar problemler, öğrenme güçlükleri gibi sağlık sorunları açısından daha risklidir (24-26). Konjenital malformasyona bağlı olmayan erken neonatal ölümlerin (ilk 7 gün içinde) %28'i preterm doğum nedeniyledir (27).

2.2.1. Tanım ve İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre preterm eylem gebenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren tamamlanmış 20-37. haftalar (140-259. günler) arasında başlayan doğum eylemine denir. 20 haftadan öncesi abortus olarak tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde %5-7 oranında görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (28). İnsidansı ırklara göre değişir. Beyaz ırkta %8.8 iken siyah ırkta %18.9'a çıkmaktadır. (29). Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık gebelikte rastlanabilen birçok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların görülme sıklığında önemli bir azalma bulunmamaktadır.

2.2.2. Perinatal Morbidite ve Mortalite

Preterm doğum, neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Ölümcül doğumsal malformasyonlar dışında neonatal ölümlerin %75-90'ından sorumludur. Yaşama şansı 24. gebelik haftasında %20 civarında iken 25. haftada yaklaşık %50'dir. Her gün yaklaşık yaşama şansında %4'lük bir artış olur (29). Preterm yenidoğanlar çeşitli organ sistemlerinin immatüritesi nedeniyle spesifik hastalıklar açısından risk altındadır. Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; RDS, İVK, NEK, sepsis, patent duktus arteriosus (PDA), hiperbilirubinemi, uzamış fototerapi ya da exchange transfüzyon, hipoglisemi, hipokalsemi, retinopati ve bronkopulmoner displazi'dir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır (6). 33. hafta ve öncesinde doğan bebeklerde respiratuar distress sendromu riski %19.4 iken, 34 hafta ve sonrasında doğan bebeklerde bu oran %0.7'ye düşmektedir. 32. hafta ve öncesinde patent ductus arteriosus riski %9.3 iken, 32. hafta ve sonrasında %1.8'e düşmektedir. 32. haftadan sonra necrotizan enterokolit riski ise % 5.6'dan %1.8'e düşer. 27. haftadan sonra, Grade 3 ve 4 intraventriculer hemoraji oranları azalır ve 32. haftadan sonra genellikle görülmez (6). Preterm doğup yaşama şansı bulan bebeklerde uzun dönemde fiziksel ve mental ciddi problemler gelişebilmektedir. Ayrıca komplikasyonların giderilmesi ve rehabilitasyon sürecinde tıbbi bakım masrafları oldukça yüküldür. Bu durum hem bebek hem de ailesi için zorlu bir dönemdir.

2.2.3. Preterm Eylemin Etyolojisi

Preterm doğumu tetikleyen patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

Preterm eylem için risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Spontan preterm eylemin major ve minör risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Çoğul gebelik	Ateşli hastalıklar
Dietilstilbestrol'e maruz kalma	12. haftadan sonra kanama
Polihidramniyos	Geçirilmiş pyelonefrit öyküsü
Uterus anomalisi	Sigara 10 tane/gün
32. haftada servikal dilatasyon >1 cm	Birden fazla 2. trimesterde kayıp
İkiden fazla 2. trimesterde kayıp	İkiden fazla 1. trimesterde kayıp
Önceden preterm doğum olması	
Termde doğum fakat preterm eylem öyküsü	
Gebelik sırasında abdominal cerrahi	
32. haftada serviksin <1 cm kısalması	
Uterusta irritabilite	
Kokain kullanımı	

Başlıca risk faktörlerinden biri önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsünün olmasıdır (9, 30). Mercer ve ark. bir çalışmasında daha öncesinde preterm doğum öyküsü olan kadınların şimdiki gebeliklerinde 2.5 kat daha fazla preterm eyleme girdikleri gösterilmiştir. Eğer doğum 28. haftadan önce gerçekleşmişse risk 10.6 kat artmaktadır (9). Preterm doğumun haftası azaldıkça ve preterm doğum sayısı arttıkça preterm doğum riski artmaktadır (31, 32).

Birinci ve ikinci trimesterde abortus öyküsü olanlarda preterm eylem sıklığı artmaktadır (33, 40). Plasenta previa ve abruptio plasenta nedeniyle görülen antepartum kanamada da preterm doğum görülür.

Major risk faktörlerinden biri çoğul gebeliklerdir (33). Son 15 yılda çoğul gebelik oranlarında artış görülmektedir. Bu da ovulasyon indüksiyonu gibi yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşmasına bağlanabilir (9). Tahminlere göre spontan konsepsiyonların %2'si çoğul gebelik iken yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan

gebeliklerin %30'undan fazlası çoğul gebeliklerle sonuçlanmaktadır (34). Çoğul gebeliklerde gebelik sayısı arttıkça doğum haftası azalmaktadır. Tekiz gebeliklerde ortalama doğum haftası 40 iken ikizlerde, üçüzlerde, dördüzlerde, beşizlerde ve altızlarda doğum haftaları sırasıyla 36, 33, 31, 28 ve 26'dır. Fetus sayısı ile doğum haftası arasındaki ilişki Tablo 2.2'de gösterilmiştir (35).

Tablo 2.2. Gebelik sayısına göre fetal sonuçlar (35)

Fetal sonuçlar	Fetus sayısı					
	6	5	4	3	2	1
Fetal kayıp (%)	90	50	25	15	8	3
Doğum haftası	26	28	31	33	36	40
<32 hafta doğum (%)	-	78.6	64.5	36.7	11.8	1.6
<37 hafta doğum (%)	-	91.7	97.8	92.4	57.4	10.4
<1500gr doğum ağırlığı (%)	-	77.4	68.4	34.8	10.2	1.1
<2500gr doğum ağırlığı (%)	-	91.7	98.4	94.1	54.9	6.1
Perinatal morbidite (%)	30	25	15	5	3	2
Perinatal mortalite (%)	20	15	12	3	2	1

Preterm eylem risk faktörlerinden biri de yardımcı üreme tekniği ile gebe kalınmasıdır (36, 37).

Düşük sosyoekonomik düzey, annenin 18 yaş altı ve 35 yaş üstünde olması, gebelik öncesinde düşük kiloda olması da yüksek preterm eylem riski ile ilişkilidir (33, 38). Anne yaşı 15'in altında ise kaçınıcı gebelik olursa olsun PE riski artmakta iken 35 yaş üstündeki gebelerde sadece ilk gebelikte risk vardır (39). Sibai (31) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik öncesi düşük vücut kitle endeksi olanlarda preterm doğum oranı yüksek saptanmıştır.

Uterusun bikornuat uterus gibi anomalileri, submukozal ve intramural myomları preterm eylem riskini arttırmaktadır (41, 42). Uterus bicornis'te preterm doğum insidansı %80'e kadar çıkabilir. Uterusta septum bulunanlar daha düşük risk taşırlar (43). Tablo 2.3'te uterus anomalileriyle erken doğum arasındaki ilişkileri gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Uterus anomalileri ile preterm doğum arasındaki ilişki (43)

Anomali	Olgu sayısı	Erken eylem olguları %
Uterus unicornis	8	37
Uterus didelphis	17	37
Uterus bicornus		
unicollis	66	27
	5	80
bicollis	33	18
arcuatus		
Uterus septus	24	4
Diğer anomaliler	36	17

Serviksin gebeliğin devamı ve desteklenmesinde önemli rolü vardır (44). İkinci veya erken 3. trimesterde ağrısız servikal dilatasyon, membranların ruptürü veya prolapsusu ve minimal uterin aktivite ile fetal kayıp hikayesi servikal yetmezliğin özelliğidir (45). Servikal yetmezlik, preterm doğum riskini artırır ve ağrısız gebelik kayıpları görülür. Servikal yetmezlikte serklaj ameliyatlarından sonra PE oranı %30'dur (46). Servikal konizasyon ameliyatları sonrası ise %0-33 oranında erken doğuma rastlanılır (47).

Sigara içimi, alkol ve narkotiklerin kullanılması hem preterm eyleme, hem de düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (48). Sigara içen gebelerin bu alışkanlığı 16. gebelik haftasından önce bırakmaları halinde bile, tüm gebelik boyunca sigara içen gebelere oranla daha iri bebekler doğurdukları saptanmıştır (49).

Stresli çalışmanın preterm eyleme etkisi tartışmalıdır. Hayvanlarda stres, uterus kasılmalarını durdurmakta ve doğum gecikmektedir. Ancak insanlarda stresin doğumu geciktirdiğine dair bulgu yoktur (50). Ancak uzun süreli ayakta durmanın preterm eylem ile ilişkisi gösterilmiştir (51). Bir çalışmada stresli çalışan doktor, hemşire ve atletlerde, daha sedanter bir ortamda çalışan gebelere göre daha fazla preterm eylem oranı saptanmıştır (52). Yatak istirahatinin de preterm eylemi önlemede rolü olduğu gösterilememiştir (53).

Tokolitik ajanlara dirençli PE olan kadınların %20- 30'unda pozitif amniyon sıvı kültürü gösterilmiştir. Klinik infeksiyon ile histolojik amniyonitis arasındaki bağlantı, özellikle 30. ile 32. haftadan önceki doğumlarda, doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır (54). Sistemik infeksiyonlarda bakteri endotoksinleri myometrial aktiveyi uyarmaktadır. Bakteriyel invazyon PG sentezini, dolayısıyla da maternal infeksiyonlar, erken eylem ve doğum riskini artırır. Alt genital bölgenin *Chlamydia Trachomatis*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Gardnerella Vaginalis*, *Trichomonas Vaginalis*, Grup B Streptokok ve değişik anaerob bakteriler ile kolonizasyonunun erken doğuma neden olduğu yayınlanmıştır (55).

Asemptomatik bakteriüri, eğer zeminde bir renal hastalık varsa veya akut pyelonefrit gelişirse, artmış PE oranları ile ilişkilidir. Tedavi edilmemiş akut pyelonefrit %30 oranında erken doğum riski taşır (56). Ayrıca, bakteriyel vaginosis ile prematürite arasındaki bağlantı yapılan mikrobiyolojik, histolojik ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (57).

Fetal zarların enfeksiyonu, membranların preterm erken rüptürü, fetal anomaliler (polihidroamniosla seyreden anensefali, oligohidroamniosla seyreden renal agenesis), konjenital adrenal hiperplazi preterm eyleme neden olabilmektedir. Bu nedenlerin içinde en sık, erken membran rüptürü görülmektedir (% 17-35) (58).

İkinci ve üçüncü trimesterde geçirilen abdominal cerrahi uterin aktivitede artışa neden olarak preterm doğum ile sonuçlanabilir (59).

Gebelikte sistemik hastalıklardan hepatit, hipertiroidi, kalp hastalığı, gebeliğe bağlı kolestaz, hipofiz adenomları, anemi de erken doğum riskini artırmaktadır (60). Polihidramniyos gibi komplikasyonları oluşmadıkça diabetes mellitus, erken doğum için bir risk faktörü değildir (61).

Sezer (62) ve arkadaşlarının doğum yapmış 500 gebe üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada ise maternal hemoglobin düzeyleriyle fetal doğum haftaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, hemoglobin değerinin 8.6-9.5 gr/dl olan grupta erken doğum oranının en yüksek saptandığı gösterilmiştir.

Gebelikte Diabet:

DM, kronik hiperglisemi ile seyreden, insulin sekresyonu azlığı veya insulinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda, zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar (63).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glikoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insulin veya diyet tedavisi alması ile veya glikoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glikoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (63-66). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7 si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı populasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (64).

Rutin gebelik takibi sırasında 24.-28. gebelik haftasında gebelere yapılan 50 gr glukoz yükleme testi sonucunda (bir saat sonra) kan şekeri değerinin 140 mg/dl ve üzerinde olması durumunda: Birkaç günlük zengin karbonhidratlı beslenmeyi takiben anne adayına tarama testinin ikinci aşaması olarak oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanır. İkinci aşamada OGTT testi, 100 gr glikoz ile 3 saatte yorumlanabilmektedir. 100 gr glikozlu testte normalde kan şekeri aşağıda belirtilen rakamları aşmamalıdır (Tablo 2.4). En az iki değer normal sınırları aşması durumunda gestasyonel diyabet tanısı konulur.

Tablo 2.4. 100 gr glikoz testinde sınır değerler.

Açlık kan şekeri	95 mg/dl
1.saat kan şekeri	180 mg/dl
2.saat kan şekeri	155 mg/dl
3.saat kan şekeri	140 mg/dl

Diabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman

bebekte konjenital malformasyonlardan inutero ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (67). Gestasyonel diabet tanısı alanlarda preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce varolan diabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Tablo 2.5'te diabetik hastaların gebelikteki komplikasyonları gösterilmektedir (9).

Tablo 2.5. Diabetik hastalarda gebelik komplikasyonları

Maternal	Fetal/Neonatal
Preterm eylem	Ölü doğum
Enfeksiyona yatkınlık	Konjenital malformasyonlar
Polihidramniyoz	Fetal büyüme geriliği
Hipertansif bozukluklar	Metabolik anormallikler
Diabetik retinopatinin ağırlaşması	Hipoglisemi
	Hipokalsemi
	Polisitemi
	Hiperbilirubinemi
	Kardiomyopati
	RDS

Gebelikte Hipertansiyon:

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin %7 ile 10' una eşlik eder. Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırır (68).

The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mm Hg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir.

National High Blood Pressure Education Program Working Grup 2000 gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (69).

1-Gestasyonel Hipertansiyon

2-Preeklampsi

3-Eklampsi

4-Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

5-Kronik hipertansiyon

Gestasyonel Hipertansiyon:

Gestasyonel hipertansiyon tanısı kan basıncı ilk kez gebelikte 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülen fakat proteinürisi olmayan kadınlara konur. Gestasyonel hipertansiyonda, preeklampsi gelişmez ve kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale döner.

Preeklampsi

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize, gebeliğe spesifik bir sendromdur.

Preeklampsi Tanı Kriterleri (70):

a- 20. gebelik haftasından önce normal kan basıncına sahip gebenin 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mm/Hg ve üzerinde ölçülmesi.

b- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımıdır. Proteinüri renal hasarın göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1 ve üzeri proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir.

Kan Basıncı; Hasta dik konumdayken ve 10 dakikalık bir istirahat sonrası alınır. Ölçüm için sağ kol kullanılmalı, kol horizontal düzlemde kalp seviyesinde tutulmalıdır. Kan basıncındaki artış preeklampsinin temeli olan arteriolar vazospazmı gösterir. Ödem; preeklampsinin erken nonspesifik bulgusudur. Günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (70).

Eklampsi

Eklampsi, durumu preeklampsi kriterlerine uyan ve epilepsi gibi konvülzyonlara yol açan bir nörolojik hastalığı olmayan kadında yeni başlayan grand-mal nöbetlerin olmasıyla tanımlanır (70). Eklampsi insidansı yaklaşık 1600 gebelikte birdir. Eklampsi terme doğru daha sık görülür ve yaklaşık %50'si doğum öncesi görülür. Geri kalan %50 ise eşit olarak intrapartum ve postpartum dönemlerde görülür (71). İlk konvülziyon doğumdan 48 saat sonrasında görülürse diğer nedenler de araştırılmalıdır (72).

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koymak için gereken kriterler:

- a) Gebelikten önce hipertansiyonunun olması (140/90 mmHg veya üzerinde).
- b) 20. gebelik haftasından önce teşhis edilmiş hipertansiyon olması (Gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda).
- c) Postpartum altı hafta sonra tansiyonun yüksek seyretmesi (72).

Kronik hipertansiyon tanısı, eğer kadın gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmemişse zor olabilir. Çünkü kan basıncı gebeliğin ikinci ve erken üçüncü trimesterinde düşer. Kronik hipertansif hastayı normotansif ölçmemize sebep olarak yanıltıcı olur. Esansiyel hipertansiyon gebe kadınların %90'ından fazlasında altta yatan sebeptir (72). Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (73).

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Süperempoze preeklampsi ya da eklampsi tanısı 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu olan bir kadında yeni başlayan proteinüri olarak tanımlanır. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsi görülür. Bu hastalarda dekolman plasenta riski belirgin derecede artmıştır, ayrıca fetusun büyüme geriliği ve ölüm riski de artar. Çoğunlukla süperempoze preeklampsi saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde ortaya çıkar (74).

Tablo 2.6. Preeklampitik Gebelerde Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

<p>Maternal</p> <p>Ablasyo plasenta (%1-%4)</p> <p>Dissemine koagülopati / HELLP sendromu (%10-%20)</p> <p>Pulmoner ödem / aspirasyon (%2-%5)</p> <p>Akut renal yetmezlik (%1-%5)</p> <p>Eklampsi (%<1)</p> <p>Karaciğer yetmezliği ya da hemorajisi (%<1)</p> <p>Strok (nadir)</p> <p>Ölüm (nadir)</p> <p>Uzun dönem kardiovasküler morbidite</p> <p>Fetal</p> <p>Preterm eylem (%15-%67)</p> <p>Fetal büyüme geriliği (%10-%25)</p> <p>Hipoksik nörolojik sekel (<%1)</p> <p>Perinatal ölüm (%1-%2)</p> <p>Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili uzun dönem kardiovasküler morbidite</p>

2.2.4. Preterm Eylemin Tanısı

Geleneksel olarak PE teşhisi tekrarlayan uterus kontraksiyonlarıyla birlikte vajinal muayenede serviksin dilatasyonu ve silinmesindeki değişiklikler ile konulur (75). Preterm eylem teşhisi koyabilmek için on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç-dört kez gelen ve en az otuz saniye süren uterus kontraksiyonları ile birlikte servikal efasman ve dilatasyonun olması gerekmektedir (18).

Preterm eylemin en sık belirtileri (76).

- 1)Uterin kontraksiyonlar
- 2)Pelviste bası duyusu
- 3)Abdominal kramplar
- 4)Bel ağrısı
- 5)Menstural kramp benzeri ağrılar
- 6)Vajinal akıntının artması, karakterinin değişmesi, lekelenme şeklinde kanama

Katz (76) ve ark, erken doğum tehdidi konan gebelerde yaptıkları çalışmada en sık görülen belirtileri incelemişler ve uterus kontraksiyonlarını %71, pelvik bası hissini %50, bel ağrısını %47, artmış vajinal akıntıyı %45, menstruasyondakine benzer krampları ise %43 sıklıkla saptamışlardır.

PE tanısı için eylem kriterleri kaynağa göre farklılık göstermekle birlikte, servikal değişiklikler kesin kriterlerle ortaya konmuştur. Tablo 2.8'de preterm eylemin tanı kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 2.7. Preterm eylem tanı kriterleri (77,78)

- | |
|---|
| <p>1. 20. gebelik haftasından sonra, 37 hafta dolmadan başlayan doğum sancıları
+</p> <p>2. Dokümente kontraksiyonlar (4/20 dk or 6/60 dk)
+</p> <p>3. (a) membran rüptürü
veya
(b) 2 cm'den fazla servikal açıklık
veya
(c) % 80'den fazla servikal silinme
veya
(d) intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik</p> |
|---|

Preterm Eylemin Klinik Göstergeleri

1. Servikal Değişiklik:

Servikal değişiklikler serviksin manuel ve USG ile değerlendirilmesi yoluyla anlaşılabilir.

Serviksin Manüel Değerlendirilmesi: Gebelik ilerledikçe alt segment oluşur ve internal servikal kanal daha belirgin hale gelir. Gebeliğin sonlanmasına yakın servikal kanal kısalır ve internal osta açılma görülür. Bazı çalışmalar, vajinal

muayene yönteminin PE riskinde olan kadınları erken dönemde tanımda önemli olabileceğini göstermiştir. Ancak, servikal açıklığı belirlemek amacıyla vajinal muayene yapılması potansiyel infeksiyon riski taşır. Servikal muayenenin prematür membran rüptürüne neden olabileceği de belirtilmiştir. Muayeneler sonrasında maternal kanda PG düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Eksternal os kapalı ise internal ostaki değişiklikler fark edilmez (79). Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır.

Preterm eylemin ve tedavinin prognozunu belirlemede servikal kriterler ve dolayısıyla Bishop skoru oldukça faydalıdır (Tablo 2.8). Total skor, 5 kriter skorunun toplamıdır. Bishop skoru 4-8 olan 32-36 hafta preterm eylemdeki gebelerin %13'ünde gebelik 7 günden fazla devam ederken; skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda 7 günden fazla devam etmiştir.

Tablo 2.8. Bishop skorum sistemi (29)

Skor	0	1	2	3
Prezante olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	+1
Dilatasyon (cm)	Kapalı	2	3-4	>5
Silinme (%)	0-39	40-59	60-79	>80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşamış	-
Serviks pozisyonu	Posterior	Orta hat	Anterior	-

Serviksin Sonografik Değerlendirilmesi: Servikal değişikliğin manüel yöntemle değerlendirilerek tahmin edilmesi büyük oranda kişisel farklılık gösteriyorken, endovajinal sonografiyle servikal uzunluğun ölçülmesi bu değişikliği en aza indirgemektir. Servikal kanal uzunluğu internal-eksternal os arası ölçülerek yapılmaktadır. 30 haftalık tekil gebeliği olan 113 kadın üzerinde çift-kör olarak endovajinal, transabdominal USG ve manüel yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmış ve endovajinal sonografi ile ortalama servikal uzunluk 40.9 mm olarak

ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre gebeliğin 30. haftasında transvajinal sonografi ile servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olması preterm doğum için en iyi prediktif değere sahip olduğu ve preterm doğum riskini 4 misli artırdığı bulunmuştur. Bu sınır eşik değer alınarak preterm doğumların %76'sının önceden tanınması mümkün olmaktadır (80).

Preterm eylem açısından anlamlı olabilecek diğer bir kriter, servikal kanalda hunileşmedir (funnelling). İnternal os enine çapı 5 mm ya da üzerinde ise hunileşme pozitif kabul edilen bir çalışmada, hunileşme servikal uzunluğun 30 mm'nin üzerinde olduğu olguların % 1'inde, 16-30mm arasındaki olguların % 25'inde, 15mm altındaki ölçümlerin % 98'inde mevcut bulunmuştur. Hunileşme saptandığında preterm doğum hızının 10 kat arttığı gösterilmiştir (8).

Zlatnik (81) ve arkadaşları preterm doğum için yüksek riskli gebelerde ultrasonografinin yararını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 16-26. gebelik haftasındaki hastaların servikal uzunluklarını önce ultrasonografi ile belirleyip sonra başka bir klinisyen tarafından muayenelerini yaptırmışlardır. Servikal kısalığı belirlemede ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün, dijital muayeneye göre daha erken bir uyarıcı ve belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

2. Uterus Kontraksiyonları:

Hastanın algıladığı kontraksiyonlar: Uterus aktivitesi PE'nin gelişeceği hastaları belirlemede önemli bir belirteçtir. Uterusun iki tip kontraktıl aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Birincisi, yüksek frekans, düşük amplitüdü; diğeri, yüksek amplitüdü, daha uzun aralarla oluşan dalga formlarıdır (Braxton Hicks kontraksiyonları). Bu tip dalgaların frekansı, gestasyonel yaş arttıkça artar. Braxton Hicks kontraksiyonlarının özelliği düzensiz, ağrısız olması ve güçlerinin 10-15 mmHg arasında değişmesidir. Preterm doğuma yol açmazlar.

Tokodinamometri: Hastalar tokodinamometri ile gösterilebilen kontraksiyonların %15'ini ayırt edebilir. Hastanın artan uterus aktivitesini anlaması preterm doğumun önceden tahmin edilmesi yeterli görünmemesinden dolayı preterm doğum riskini erken belirlemede duyarlı olan tokodinamometri önerilebilir. Klinik olarak, PE başlamadan günler, hatta haftalar önce bazal uterus aktivitesinin arttığı saptanmıştır (82). Tokodinamometrinin ayaktan tedavi edilebilen hastalarda

kullanılabilmesine rağmen tüm gebeleri görüntülemek için ekonomik değildir. Bunun da ötesinde daha önceki çalışmalar tokodinamometrinin PE'nin önceden tahmin edilmesinde etkili olmasına karşılık preterm doğumda etkili olmadığını göstermiştir (82-84).

3. Vajinal Kanama:

Vajinal kanama preterm doğum öncesinde yaygın olarak görülür. Bir çalışmada, ilk trimesterde kanaması olan gebelerde preterm doğum riskinin arttığı gösterilmiştir (85). Bu çalışma vajinal kanamanın doğum açısından göreceli olarak düşük duyarlılık fakat yüksek pozitif prediktif değer taşıdığını göstermiştir.

4. Fetal Davranış Durumundaki Değişiklikler:

Fetal biyofizik parametrelerden fetal solunum hareketlerinin, gebelik prognozunu belirlemede önemli olduğu ileri sürülmüştür. Fetal solunum hareketleri bulunan gebelerin %92'sinde gebelik 7 günden fazla sürmüş, fetal solunum hareketleri saptanmayanların %76.8'inde gebelik 48 saat içinde sonuçlanmıştır (82).

Besinger (86) ve ark. servikal değişikliği ve artmış uterus kontraksiyonları olan 50 kadında sonografik olarak fetal solunum hareketlerini gözlemlemişlerdir. Preterm doğum öncesinde fetal solunum hareketlerinin izlenmemesinin 48 saat içinde preterm doğumun başlayacağını göstermesinin sensitivitesi %96, spesifitesi %80, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %87 ve %94 olarak saptanmıştır.

Preterm Doğumun Biyokimyasal Belirteçleri

Preterm doğum tehdidi tanısının doğru konulması için onkofetal fibronektin, MS-AFP, maternal serum alkale fosfataz (ALP), İL'ler (özellikle İL-6, İL-8), E3, CRH, C-reaktif protein, β -2 mikroglobulin, ferritin vb biyokimyasal incelemelerden yararlanılır.

Fibronektin, hücrel adezyonda etkili olan bir proteindir. Fetal fibronektin, amniotik sıvı, plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur ve amniotik membranın uterusu yapışmasını sağlar. Koryonik-desidual proteolitik aktivitenin artmasıyla preterm doğum başlatılır (87). Gebeliğin 20. haftasına kadar servikal sıvıda bulunabilir, 22. haftadan itibaren membranların birleşmesiyle birlikte vajinal sekresyonlarda bulunmaz (88). Servikovajinal sıvıda

yükselmiş değerlerin görülmesi, maternal desidüadan fetal membranların ayrılmasına işaret edeceğinden, PE tehdidi için anlamlıdır (89).

35. gebelik haftasının altında, servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir (90).

Yaron (91) ve ark. 14-22 gebelik haftaları arasında 60040 gebeden 1601'inde MSAFP düzeyini 2.5 MoM üzerinde bulmuşlardır. Artmış MS-AFP düzeyinin, preterm doğum, preeklampsi, intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGR) ile yüksek oranda birlikte olduğunu buldular. Moawad (92) ve ark. 24. ve 28. gebelik haftasında maternal serumda saptadıkları yüksek ALP ve MS-AFP'nin 32. ve 35. haftadan önce görülen spontan preterm doğum ile bağlantı gösterdikleri bulunmuştur.

Estriol düzeyinin %90'ı fetal kaynaklıdır ve doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Yapılan çalışmalar, yüksek tükürük estriol düzeylerinin (>2.1ng/ml) asemptomatik ve semptomatik gebelerde preterm doğum riskini artırdığını göstermiştir (93). Fakat östriol diüurnal değişiklik gösterir, geceleri pik yapar ve betametazon uygulaması ile baskılanır (38).

Marvin (94) ve arkadaşları, servikovajinal sıvıda ICAM-1 >3ng/ml eşik değerinin, 3 gün içinde doğumu belirlemesi açısından sensitivitesini %33.3, spesifitesini %98.9, pozitif prediktif değerini %75, negatif prediktif değerini %93.9 olarak bulmuşlardır.

İnterlökinler (İL) inflamasyona cevap olarak salınan peptidik maddelerdir. İL 2 reseptörü (İL-2R) ve İL-6 serum düzeyi düşük kadınlar tokolitik tedaviye iyi yanıt verirler. İL-6'nın serum düzeyi 48 saat içinde veya 34. haftadan önce gerçekleşebilecek doğum için tanımlayıcıdır (95). İL-8 güçlü kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktördür. Nötrofil aktivasyonu sonucunda proteolitik enzimler üretilir ve koryonik-desidual yüzeyde bozulmaya neden olarak servikal sekresyona fetal fibronektin salınır. Sonuçta servikal sekresyonda İL-8 ölçümü preterm doğum ve intrauterin enfeksiyon için girişimsel olmayan bir testtir.

Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir reaktandır. Preterm eylem nedeni ile izlenen 203 gebenin CRP değerleri, zar kültürleri ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında, yüksek bulunan CRP'nin amniotik sıvı enfeksiyonunu ve ilk hafta içinde preterm doğum riskinde artışı gösterdiği bildirilmiştir (96-98).

İkinci ve üçüncü trimesterlerde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve PEMR arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca ferritin, erken preterm doğumlarda geç preterm doğumlara göre daha fazla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin erken preterm doğumun daha fazla intrauterin enfeksiyona bağlı olması ve yükselmiş ferritin düzeyi ile ilişkili olması olduğu ileri sürülmüştür (99-102).

Preterm eylem veya erken membran rüptürü (EMR) ile komplike olgularda vajinal pH, vajen florasındaki bozulmaya bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu olgulardan *G. Vajinalis*, *Trikomonas Vajinalis*, *Bakterioides*, *Klamidya*, *Mikoplazma hominis*, *Kandida Albicans* ve *Stafilokok Aureus* izole edilmiştir (103).

2.2.5. Preterm Eylemin Tedavisi

Ana hedef geri dönüşümsüz safhaya ulaşmadan PE tanısının konulmasıdır. PE'de olabilecek bir gebe ile karşılaşıldığında hasta gerçekten PE'de midir, PE'nin bir nedeni var mıdır, eylemi durdurmak gerekli midir ve PE'nin spesifik tedavisi nedir soruları cevaplandırılmalıdır (79).

Tedavi kararını vermede gebelik yaşı çok önemlidir. Tokoliz uygulanması için alt sınır 24. gebelik haftasıdır. Tokolitik tedaviden elde edilen yarar 24.-34. gebelik haftaları arasında fazladır. Tokoliz ile 25. gebelik haftasında 2 gün kazanılması bile yaşam oranını %10 arttırmaktadır. Bu ise %15'lik yaşam oranının %25'e çıkması demektir (104).

TEDAVİ YÖNETİMİ:

1. Yatak İstirahati :

Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatinin gebelerde uterin aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir (18).

2. Sedasyon:

Sedatif ve narkotiklerin tokolizde yararına ilişkin veri çok azdır. Ancak yine de preterm eylemdeki gebelerde sıklıkla varolan korku ve kaygıyı gidermede

yararlıdır. 6 saat ara ile 100 mg fenobarbital oral veya İ.M. verilebilir. Yakında doğum yapması olası gebelere, yenidoğanda solunum depresyonu yapabileceği için verilmemelidir (77,105).

3. Hidrasyon:

Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Hidrasyon, Uterin kan akımını artırır, desidial lizozomları stabilize eder, prostaglandin yapımını azaltır. ADH ve Oksitosin salınımını azaltır. Genel uygulamada 500 ml Ringer Laktat ya da %5 Dextroz, 60 dakika içinde verilir. İzleyerek, kontraksiyonlar durana kadar saatte 150 ml ile devam edilir. Uterin kontraksiyonlar durursa ve servikal değişiklik saptanmıyorsa hasta izleme alınır (77,105).

4. Tokoliz:

Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır (106). Etanol ilk kullanılan tokolitik ajandır. Fakat maternal yan etkilerin çokluğu ve neonatal toksisite nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (107).

Tokolize başlama kriterleri gebelik süresinin 20.-37. haftalar arasında olması, fetusun sağlıklı olması ve önemli bir konjenital anomalisinin olmaması, servikal açıklığın en çok 4 cm, silinmenin %80'den az olması, membranların açılmamış olmasıdır (108).

Tablo 2.9. Tokolizin kontrendikasyonları (109)

Kesin Kontrendikasyonlar	Relatif Kontrendikasyonlar
Şiddetli hipertansif hastalık	Hafif ablasyo plasenta
Şiddetli ablasyo plasenta	Stabil plasenta previa
Herhangi bir nedenle olan şiddetli kanama	Maternal kardiyak hastalık
Koryoamniyonit	Hipertiroidizm
Şiddetli fetal gelişme geriliği	Hafif fetal gelişme geriliği
Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali	Servikal dilatasyon ≥ 5 cm
	Fetal distress

Tokolitik etkili ajanlar β -adrenerjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, $MgSO_4$, prostaglandin sentetaz inhibitörleri, nitrik oksid donörleri, oksitosin antagonistler (alkol, atosiban), progesteron, diazoksit ve aminofilin'dir (110).

Tokolitik Ajanlar:

1.Beta-Mimetikler: Beta 1 reseptörler daha çok kalp, ince barsak ve yağ dokuda bulunurken, beta 2 reseptörler çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşöller ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunurlar. Beta adrenerjik agonistler, adenilat siklaz enzimini aktive ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu yükseltirler. Böylece hücre içi kalsiyum seviyesi düşer. cAMP ayrıca myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enziminin fosforilasyonunu sağlayarak MHZK'ın kalmoduline affinitesini azaltır. Sonuçta MHZK'ın kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalır (107). β -1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal

kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa, dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır.

İsoxsuprine, hexoprenaline, fenoterol, orciprenaline, ritodrine, salbutamol ve terbutalin tokolitik olarak kullanılan B-adrenerjik droglardır. Ülkemizde bu gruptan ritodrine kullanılmaktadır. Beta mimetik ajanlar iv, im, sc veya oral uygulanabilirler. Ancak genellikle yeğlenen tedaviye iv infüzyon pompasıyla başlanması ve kontraksiyonlar durduktan sonra oral tedaviye geçilerek desteklenmesidir. Tüm tokolitik ilaçlar ve beta-mimetik ajanlar arasında en sık kullanılan ritodrin hidroklorid ile ilgili ilk denemeler 1971 yılında başlamış olup, 1980 yılında tokoliz amacıyla kullanımına izin verilmiştir. Terbutalinin etki şekli, yan etkileri ve kontrendikasyonları ise ritodrine benzer. Tedaviden önce hastanın öyküsü alınmalı, tartılmalı, kan biyokimyası, potasyum, glikoz, tam kan sayımı, tam idrar tahlili yapılmalıdır (78,111).

Kan testleri 6-12 saat aralarla tekrarlanır. Aldığı çıkardığı sıvı izlemi yapılır. Alınması gerekli sıvı total 1500-2500 ml'dir. Akciğerler, pulmoner ödemin erken tanısı için 6-12 saatte bir dinlenmelidir. İnfüzyon için %5 dextroz kullanılırsa, pulmoner ödem tehlikesi azalır (105). IV uygulamada tedaviye 50 mcg/dk dozu ile başlanır, kontraksiyonlar devam ediyorsa ve ciddi yan etkiler yoksa, 10 ile 30 dakikada bir doz 50 mcg/dk arttırılır.

Taşikardi, atrial fibrilasyon, kardiyak yetmezlik, aritmi ve iskemi en sık görülen kardiyovasküler yan etkilerdir. Metabolik yan etkiler ise Na⁺ retansiyonu, glukoz intoleransı ve hipokalemidir. Hepatik glukojenoliz ve maternal hiperglisemi ve β-reseptör stimülasyonuna bağlı olarak hiperinsülinemi görülür (29). Bu nedenle, diabetik gebelerde ilk seçilecek ilaçlar β-mimetik ajanlar olmamalıdır (29). β-adrenerjiklerin kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.10'de gösterilmiştir.

Tablo 2.10. β -adrenerjiklerin kontrendikasyonları (109)

Maternal	Fetal
Kardiyak hastalık	Fetal distress
Kontrolsüz diabet	Koriyoamniyonit
Şiddetli preeklampsi veya eklampsi	Fetal ölüm
Hipertiroidizm	Şiddetli İUGR
	Ölümcül anomali

2. Kalsiyum Kanal Blokörleri: Antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılan ilaçlardır. Tokolitik olarak 1980'lerde denenmeye başlanmışlardır. Etkisini plazma membranındaki kalsiyum kanallarından serbest kalsiyum iyonunun hücre içine girişini engelleyerek yapar (29). İntraselluler kalsiyum azalması myometriyal kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir (79).

Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle beta-mimetikler terkedilerek nifedipin tercih edilmektedir (106). Ancak kullanımının kısıtlayıcı faktörü olarak uteroplasental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir (107).

Nifedipin, uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da (özellikle damar duvarı) gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür, ancak sıklığı azdır. Ayrıca epigastrik ağrı, çarpıntı, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, huzursuzluk, titreme, konstipasyon, diyare, bulantı, göğüs ağrısı, nasal konjesyon ve hepatotoksisite de gözlenmiştir (112).

Oral alındığında etki 20 dakikada, dilaltı verildiğinde 3-5 dakikada başlar. Maksimum plazma konsantrasyonuna oral dozdan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Dilaltı uygulamada plazma düzeylerindeki artış çok daha hızlı olur (113). Atılımı böbrek ve barsak yoluyla olup yarılanma ömrü 2-3 saattir.

Genellikle üç farklı uygulama şekli tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30 mg yüklemeden sonra 8 saat ara ile 20 mg oral verilebilir. İkinci protokolde kontraksiyonlar kesilinceye kadar 20 dakikada bir dilaltı 10 mg, idame olarak da 4-6 saatte bir oral 20 mg verilir. Bir diğer protokolde 30 mg yükleme

sonrasında ilk gün 6 saat arayla 20 mg, ikinci gün 8 saat arayla 20 mg verilerek bu dozda devam edilir (113).

3. Magnezyum Sülfat: Magnezyum sülfat, uzun yıllardır eklampsi nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retikuluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirgediği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Yükleme dozu olarak 4-6 gr 20 dakika içinde verilebilir. İdame dozu saatte 1-3 gr olmalıdır. Tedaviye 1 gr/saat i.v infüzyon şeklinde başlanıp, 30 dakikada bir 0.5 gr/saat arttırılarak maksimum 3-4 gr/saat'e çıkarılır (18). Magnezyumun serum düzeyi ile tokoliz başarısı arasında ilişki vardır. Tokolitik tedavide etkili tedavi dozu 5-8 mg/dl'dir. Tedaviye başlamadan serum magnezyum değerleri ölçülmeli ve bu 6-8 saat aralarla tekrar edilmelidir. MgSO₄ ile i.v tedaviye kasılmalar durduktan sonra 2-24 saat daha devam edilir.

Başlıca doz kısıtlayıcı etki diyaredir. Uygulama sırasında derin tendon refleksleri (özellikle patella) muayenesi yapılmalı; saatlik idrar çıkımı, solunum sayısı izlenmelidir. Derin tendon reflekslerinde azalma, saatlik idrar çıkımının 25 ml'nin, solunumun 16/dk'nın altına düşmesi ilacın kesilmesini gerektiren durumlardır. Yan etkileri ateş basması, çarpıntı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, gözde diplopi ve akomodasyon bozuklukları, nadiren pulmoner ödem ve respiratuar ve kalp durması olarak sıralanabilir (104). Yenidoğanda ise hipermagnezemiye bağlı hiporefleksi, emme zayıflığı, solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir (29) Toksikite gelişmesi halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat ile etkiler geri döner.

4. Prostaglandin Sentetaz İnhibitörleri: Prostaglandinler myometrial GJ'leri arttırarak uterus kasılmalarını uyarırlar. İndometazin, sulindak, aspirin, naproksen ve fenoprofen, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek PG sentezini önlerler. Böylece PG'lerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterus kontraksiyonlarını başlatıcı etkilerini bloke ederler. En sık kullanılan indometazindir. Oral yada rektal uygulanabilir. İndometazin 100mg rektal yükleme dozunu takiben 4-

6 saatte bir oral 25- 50mg idame dozu verilerek uygulanır. 24 saatte maksimum doz 200 mg'dır.

Oluşabilecek komplikasyonlar arasında duktus arteriozusun kapanması, NEK, intrakraniyal kanama sayılabilir (104). İlacın genellikle 32. haftadan sonra ve 48 saatten fazla kullanılması önerilmemektedir. Başlıca maternal yan etkileri bulantı, kanama zamanında uzama ve postpartum kanamadır (104).

5. Oksitosin Antagonistleri: Atosiban, oksitosin reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eden bir maddedir. Preterm doğumu geciktirmede etkili olup maternal açıdan güvenlidir. Ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkili olmasına rağmen oldukça pahalı bir ilaçtır (79).

Kortikosteroidler: Fetal akciğer maturasyonunun indüksiyonu, preterm doğumlarda dikkate alınması gereken bir konudur. Preterm eylemde olan 31-32.haftalardaki olguların %33'ünde, 33 haftadan büyük olguların %50'sinde L/S oranı matür sınırdadır. Preterm eylemin tokolitiklerle kontrol edilmesinin ve doğumun geciktirilmeye çalışılmasının amaçlarından biri de akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır (77,78,105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma vaka-kontrol tipinde bir araştırmadır. Bu çalışmada, preterm eylem tanısı ile izlenen ve termde doğum yapan gebelerin sosyodemografik özellikleri ve preterm eylem risk faktörleri açısından birbirleri ile olan ilişkileri araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma için 03.09.2010 tarih ve 2010/177 sayılı etik kurulu onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir.

3.1. Örneklem Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 1 Temmuz 2010-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde preterm eylem tanısı ile takip ve tedavi edilen gebeler ile preterm eylem tanısı olmayan termde doğum yapmış gebeler alınmıştır. Preterm eylem ile izlenen 60 gebeye ulaşılan kadar gebe alımı devam etmiştir. Ayrıca preterm eylemi olan gebelerin karşılaştırılacağı kontrol grubu için de 60 gebe çalışmaya alınmıştır.

Preterm eylemin risk faktörleri olarak aşağıdaki etkenler alındı:

- Yaş
- Fetus sayısı
- Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı
- Önceki gebeliklerinde preterm eylem öyküsünün olması
- Önceki gebelikle arasının az olması
- Fetusta anomali olması
- Gebelik sırasında kanama olması
- Sigara ve alkol kullanımı
- Diabet, gestasyonel diabet
- Hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon
- Anemi
- Guatr
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Gebelik sırasında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü

- Uterin anomali varlığı

Preterm eylem tanısı konulurken; 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 6 kez gelen düzenli, etkin (45-50mmHg) uterus kontraksiyonları varlığı yanı sıra ≥ 2 cm servikal açıklık veya gözlem sırasında servikal değişikliklerden birinin varlığı kriter olarak alındı (114).

3.2. Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ve gebelik öykülerini belirlemek için tarafımızca hazırlanmış sosyodemografik bilgi formu ve risk faktörlerini içeren anket formu kullanılmıştır. Anket formları, araştırmacı tarafından gebelere bilgi verilip onamları alındıktan sonra yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanıp, verilen cevaplar ankete araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Bu formda, gebelerin sosyodemografik bilgileri; yaşları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, önceki gebelikleri ve doğum öyküleri, eşlerinin eğitim düzeyleri ve çalışma durumları, nerede yaşadıkları, kimlerle yaşadıkları ve bebeğin istenme durumu sorgulandı.

3.2.2. Anket Formu

Bu form içinde bu gebeliği sırasında preterm eylem açısından risk faktörleri ve gebeliğin sonunda infantın küvöz bakım ihtiyacı olup olmadığı, birinci ve beşinci dakika APGAR skoru sorgulandı.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Yorumlanması

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Elde edilen

bulgular %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Temmuz 2010-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde preterm eylem tanısı ile takip ve tedavi edilen gebeler ile preterm eylem tanısı olmayan termde doğum yapmış gebeler alınmıştır. Preterm eylem ile izlenen 60 gebeye ulaşılan kadar gebe alımı devam etmiştir. Ayrıca preterm eylemi olan gebelerin karşılaştırılacağı kontrol grubu için de 60 gebe çalışmaya alınmıştır.

Tablo 4.1. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Preterm Eylem Durumlarına Göre Dağılımı.

Demografik Özellikler		Vaka		Kontrol	
		N	%	N	%
Yaş	17-22 yaş	7	% 10,4	6	% 9,7
	23-28 yaş	23	% 34,3	20	% 32,3
	29-34 yaş	26	% 38,8	23	% 37,1
	35 yaş ve üstü	11	% 16,4	13	% 21,0
Aylık gelir düzeyi	500-1000	14	% 20,9	5	% 8,1
	1000-2000	36	% 53,7	26	% 41,9
	2000 ve üstü	17	% 25,4	31	% 50,0
Meslek dağılımı	Ev hanımı	38	% 56,7	31	% 50,0
	Memur	6	% 9,0	7	% 11,3
	İşçi	7	% 10,4	6	% 9,7
	Öğretmen	5	% 7,5	7	% 11,3
	Doktor	3	% 4,5	5	% 8,1
	Hemşire	4	% 6,0	5	% 8,1
	Avukat	2	% 3,0	1	% 1,6
	Diyetisyen	1	% 1,5	0	% 0,0
	Diğer	1	% 1,5	0	% 0,0
Eğitim durumu	Yok	1	% 1,5	0	% 0,0
	Okur-yazar	2	% 3,0	0	% 0,0
	İlköğretim	19	% 28,4	14	% 22,6
	Ortaöğretim	21	% 31,3	25	% 40,3
	Yükseköğretim	24	% 35,8	23	% 37,1

Tablo 4.2. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Preterm Eylem Durumlarına Göre Dağılımı. (Devam).

Evde birlikte yaşayan kişi sayısı	2	42	% 62,7	28	% 45,2
	3	12	% 17,9	21	% 33,9
	4	8	% 11,9	9	% 14,5
	5	4	% 6,0	2	% 3,2
	6	1	% 1,5	2	% 3,2
Evde birlikte yaşadığı kişiler	Eşi	42	% 62,7	28	% 45,2
	Eşi ve çocuğu	14	% 20,9	24	% 38,7
	Eşinin ailesi	8	% 11,9	8	% 12,9
	Kendi ailesi	3	% 4,5	2	% 3,2
Yaşadığı yer	Kent merkezinde	46	% 68,7	49	% 79,0
	Kırsalda	21	% 31,3	13	% 21,0
Eşin mesleği	İssiz	0	% 0,0	1	% 1,6
	İşçi	19	% 28,4	16	% 25,8
	Memur	5	% 7,5	3	% 4,8
	Sağlık memuru	3	% 4,5	4	% 6,5
	Öğretmen	7	% 10,4	12	% 19,4
	Mühendis	4	% 6,0	5	% 8,1
	Doktor	2	% 3,0	5	% 8,1
	Araştırma görevlisi	2	% 3,0	1	% 1,6
	Avukat	2	% 3,0	0	% 0,0
	Dişçi	2	% 3,0	0	% 0,0
	Asker	2	% 3,0	5	% 8,1
	Esnaf	18	% 26,9	9	% 14,5
	Güvenlik	1	% 1,5	1	% 1,6
Eşin eğitim durumu	Okur-yazar	1	% 1,5	0	% 0,0
	İlköğretim	13	% 19,4	7	% 11,3
	Ortaöğretim	29	% 43,3	20	% 32,3
	Yükseköğretim	24	% 35,8	35	% 56,5

Araştırmaya katılan preterm eylem grubu gebelerin 7'si (%10,4) 17-22 yaş, 23'ü (%34,3) 23-28 yaş, 26'sı (%38,8) 29-34 yaş, 11'i (%16,4) 35 yaş ve üstü yaş aralığındadır. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 6'sı (%9,7) 17-22 yaş, 20'si (%32,3) 23-28 yaş, 23'ü (%37,1) 29-34 yaş, 13'ü (%21,0) 35 yaş ve üstü yaş aralığındadır. Her iki grup arasında anne yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.445$).

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin 14'ü (%20,9) 500-1000 TL, 36'sı (%53,7) 1000-2000 TL, 17'si (%25,4) 2000 TL ve üstü aylık gelir düzeyine sahiptir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 5'i (%8,1) 500-1000 TL, 26'sı (%41,9) 1000-2000 TL, 31'i (%50,0) 2000 TL ve üstü aylık gelir düzeyine sahiptir. Araştırmaya katılan preterm grubu gebeler ile term grubu gebeler arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p: 0.008$).

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin 38'inin (%56,7) ev hanımı, 6'sının (%9,0) memur, 7'sinin (%10,4) işçi, 5'inin (%7,5) öğretmen, 3'ünün (%4,5) doktor, 4'ünün (%6,0) hemşire, 2'sinin (%3,0) avukat, 1'inin (%1,5) diyetisyen, 1'inin (%1,5) başka mesleği olduğu görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 31'inin (%50,0) ev hanımı, 7'sinin (%11,3) memur, 6'sının (%9,7) işçi, 7'sinin (%11,3) öğretmen, 5'inin (%8,1) doktor, 5'inin (%8,1) hemşire, 1'inin (%1,6) avukat olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 1'inin (%1,5) okur-yazar olmadığı, 2'sinin (%3,0) okur-yazar, 19'unun (%28,4) ilköğretim, 21'inin (%31,3) ortaöğretim, 24'ünün (%35,8) yükseköğretim eğitim düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 14'ünün (%22,6) ilköğretim, 25'inin (%40,3) ortaöğretim, 23'ünün (%37,1) yükseköğretim eğitim düzeyine sahip olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin evlerinde birlikte yaşadığı kişi sayıları incelendiğinde, 42'sinin (%62,7) 2, 12'sinin (%17,9) 3, 8'inin (%11,9) 4, 4'ünün (%6,0) 5, 1'inin (%1,5) 6 kişi cevabını verdiği görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin evlerinde birlikte yaşadığı kişi sayıları incelendiğinde, 28'inin (%45,2) 2, 21'inin (%33,9) 3, 9'unun (%14,5) 4, 2'sinin (%3,2) 5, 2'sinin (%3,2) 6 kişi cevabını verdiği görülmektedir.

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin evlerinde birlikte yaşadığı kişiler incelendiğinde 42'sinin (%62,7) eşi ile, 14'ünün (%20,9) eşi ve çocuğu ile, 8'inin (%11,9) eşinin ailesi ile, 3'ünün (%4,5) kendi ailesi ile birlikte yaşadığı görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 28'inin (%45,2) eşi ile, 24'ünün (%38,7) eşi ve çocuğu ile, 8'inin (%12,9) eşinin ailesi ile, 2'sinin (%3,2) kendi ailesi ile birlikte yaşadığı görülmektedir.

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin 46'sının (%68,7) kent merkezinde, 21'inin (%31,3) kırsalda yaşadığı görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 49'unun (%79,0) kent merkezinde, 13'ünün (%21,0) kırsalda yaşadığı görülmektedir.

Araştırmaya katılan preterm grubu gebelerin eşlerinin eğitim durumları incelendiğinde 1'inin (%1,5) eşinin okur-yazar olmadığı, 13'ünün (%19,4) ilköğretim, 29'unun (%43,3) ortaöğretim, 24'ünün (%35,8) yükseköğretim eğitim düzeyinde olduğu görülmektedir. Araştırmaya katılan term grubu gebelerin 0'ının (%0,0) okur-yazar, 7'sinin (%11,3) ilköğretim, 20'sinin (%32,3) ortaöğretim, 35'inin (%56,5) yükseköğretim eğitim düzeyinde olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Preterm Eylem Durumu İle Meslek Arasındaki İlişki

		Preterm eylem olanlar		Preterm eylem olmayanlar		<i>P</i>
		N	%	N	%	
Meslek	Ev hanımı	38	% 56,7	31	% 50,0	0,445
	Çalışanlar	29	% 43,3	31	% 50,0	

Preterm eylem durumu ile meslek arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Preterm Eylem ve Term Grubunda Gravida, Parite, Abortus Arasındaki İlişki

Gruplar	Vaka		Kontrol		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Gravida	1,851	1,209	2,145	1,266	0,125
Parite	0,448	0,764	0,581	0,737	0,184
Abortus	0,403	0,818	0,581	0,897	0,131

Preterm ve term grubu arasında gravida değerine, ($p>0,05$) parite değerine ($p>0,05$) abortus sayısına ($p>0,05$) göre anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.5. İstenen Gebelik Durumu İle Preterm Eylem Durumu Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
İstenen bir gebelik mi?	Evet	51	% 76,1	50	% 80,6	0,533
	Hayır	16	% 23,9	12	% 19,4	

İstenen gebelik olup olmaması ile preterm eylem durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Tarama Testi Sonuçları ile Preterm durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
İkili tarama testi sonucu	Yok	7	% 10,4	3	% 4,8	0,213
	Riski düşük	53	% 79,1	56	% 90,3	
	Riski yüksek	7	% 10,4	3	% 4,8	
Anomali taraması sonucu	Yok	4	% 6,0	3	% 4,8	0,377
	Normal	57	% 85,1	57	% 91,9	
	Problem saptandı	6	% 9,0	2	% 3,2	
Şeker yükleme testi sonucu	Yok	10	% 14,9	5	% 8,1	0,278
	Normal	51	% 76,1	54	% 87,1	
	Yüksek	6	% 9,0	3	% 4,8	

İkili tarama testi sonucu ile, ($p>0,05$). Anomali taraması sonucu ile ($p>0,05$) ve şeker yükleme testi sonucu ile ($p>0,05$) preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.7. Gebelerin Sigara ve Alkol Kullanma Durumları ile Preterm Eylem Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Sigara kullanımı	Evet	28	% 41,8	22	% 35,5	0,463
	Hayır	39	% 58,2	40	% 64,5	
Alkol kullanımı	Evet	6	% 9,0	2	% 3,2	0,178
	Hayır	61	% 91,0	60	% 96,8	

Gebelerin sigara kullanma durumu ($p>0,05$) ve alkol kullanma durumu ($p>0,05$) ile preterm eylem durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.8. Gebelerin Sistemik Hastalık Durumları ile Preterm durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Diabet	Var	2	% 3,0	2	% 3,2	0,937
	Yok	65	% 97,0	60	% 96,8	
Gestasyonel diabet	Var	3	% 4,5	0	% 0,0	0,092
	Yok	64	% 95,5	62	% 100,0	
Hipertansiyon	Var	5	% 7,5	1	% 1,6	0,115
	Yok	62	% 92,5	61	% 98,4	
Anemi	Var	14	% 20,9	11	% 17,7	0,651
	Yok	53	% 79,1	51	% 82,3	
Gestasyonel hipertansiyon	Var	8	% 11,9	2	% 3,2	0,064
	Yok	59	% 88,1	60	% 96,8	
Guatr	Var	10	% 14,9	6	% 9,7	0,366
	Yok	57	% 85,1	56	% 90,3	
Kardiyovasküler hastalık	Var	2	% 3,0	2	% 3,2	0,937
	Yok	65	% 97,0	60	% 96,8	
Diğer sistemik hastalık	Var	14	% 20,9	17	% 27,4	0,386
	Yok	53	% 79,1	45	% 72,6	

Gebelerin diabet hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin gestasyonel diabet hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin hipertansiyon hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin anemi hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin gestasyonel hipertansiyon hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin guatr hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin kardiyovasküler hastalığının olma

durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gebelerin başka sistemik hastalığının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gebelerin renal sistemik hastalığının olma durumu incelendiğinde, araştırmaya katılan gebelerin tamamında renal sistemik hastalığının olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.8. Gebelik Sırasında Enfeksiyon Öyküsünün Olma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Gebelik sırasında enfeksiyon öyküsü	Yok	17	% 25,4	23	% 37,1	0,250
	İdrar yolu enfeksiyonu	24	% 35,8	21	% 33,9	
	Piyelonefrit	4	% 6,0	2	% 3,2	
	Vaginit	12	% 17,9	13	% 21,0	
	Diğer	10	% 14,9	3	% 4,8	

Gebelik sırasında enfeksiyon öyküsünün olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Bilinen Uterin Anomalinin Varlığı ile Preterm durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Bilinen uterin anomali varlığı	Evet	15	% 22,4	4	% 6,5	0,011
	Hayır	52	% 77,6	58	% 93,5	

Bilinen uterin anomalinin varlığı ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Buna göre, preterm grubu gebelerde uterin anomali varlığı, term grubu gebelerde uterin anomali varlığından yüksektir.

Tablo 4.10. Birinci ve Beşinci Dakika APGAR Skorları ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

Gruplar	Vaka		Kontrol		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Birinci dakika APGAR	6,910	1,873	8,403	1,247	0,000
Beşinci dakika APGAR	8,463	1,374	9,661	0,723	0,000

Term grubu gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları, preterm grubu gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorlarından yüksektir. Term grubu gebelerin bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorları, preterm grubu gebelerin bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorlarından yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.11. Gebelerin Erken Doğum Yapma Durumu, Önceki Gebelikleri ile Arasındaki Süre ve Gebelik Sırasında Kanamasının Olma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Önceki gebeliklerinde erken doğum oldu mu?	Evet	14	% 20,9	6	% 9,7	0,079
	Hayır	53	% 79,1	56	% 90,3	
Önceki gebelik ile arası	0	35	% 52,2	26	% 41,9	0,240
	1	10	% 14,9	7	% 11,3	
	2	9	% 13,4	14	% 22,6	
	3	5	% 7,5	4	% 6,5	
	4	4	% 6,0	2	% 3,2	
	5	0	% 0,0	3	% 4,8	
	6	0	% 0,0	2	% 3,2	
	8	0	% 0,0	1	% 1,6	
	9	1	% 1,5	2	% 3,2	
	10	0	% 0,0	1	% 1,6	
	11	1	% 1,5	0	% 0,0	
	12	2	% 3,0	0	% 0,0	
Gebelik sırasında kanama oldu mu?	Evet	34	% 50,7	16	% 25,8	0,004
	Hayır	33	% 49,3	46	% 74,2	

Gebelerin önceki gebeliklerinde erken doğum olma durumu ile ($p>0,05$) ve gebelerin önceki gebelikleri ile şu andaki gebelikleri arasındaki süre ($p>0,05$) ile preterm eylem durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Gebelerin gebelik sırasında kanamasının olma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, preterm grubu gebelerin, term grubu gebelere göre daha fazla kanamasının olduğu görülmektedir.

Tablo 4.12. Gebelerin Fetus Sayısı ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		P
		N	%	N	%	
Fetus sayısı	Tekiz	53	% 79,1	58	% 93,5	0,018
	Çoğul	14	% 20,9	4	% 6,5	

Gebelerin fetus sayısı ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 9 Gebelerin VKİ Değeri ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

Gruplar	Vaka		Kontrol		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
VKİ	22,112	3,173	22,890	2,903	0,175

Gebelerin gebelik öncesi VKİ değeri ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4.14. Gebelerin Gebe Kalma Teknikleri ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		p
		N	%	N	%	
Nasıl gebe kalındığı	Spontan	52	% 77,6	56	% 90,3	0,051
	Yardımcı üreme tekniği	15	% 22,4	6	% 9,7	

Gebelerin gebe kalma teknikleri ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4.15. Bu Gebelikte Servikal Serklaj Uygulanma Durumu ile Preterm Durumları Arasındaki İlişki

		Vaka		Kontrol		p
		N	%	N	%	
Bu gebelikte servikal serklaj uygulanma durumu	Evet	8	% 11,9	6	% 9,7	0,680
	Hayır	59	% 88,1	56	% 90,3	

Bu gebelikte servikal serklaj uygulanma durumu ile preterm durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. (1,2). Çağdaş obstetrik anlayışının gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma meydana geldiği halde PE tedavisi için bugüne kadar geliştirilen tedavi yöntemleri ile PE ve doğum insidansı azaltılamamıştır (3).

CDC'nin 14 Ocak 2011'de yaptığı açıklamaya göre 2007 yılında toplam doğum sayısı 4.316.211 iken bunların %12.7'si (546.602) preterm doğumdur (115).

Preterm doğumların %80'i spontan preterm eylem, ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümün nedenini, maternal ve fetal sorunlar oluşturmaktadır (83, 116).

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanılması nedeniyle çoğul gebelik oranları artmaktadır. Tahminlere göre spontan konsepsiyonların %2'si çoğul gebelik iken yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan gebeliklerin %30'undan fazlası çoğul gebelikle sonuçlanmıştır. Çoğul gebeliklerin %15'i preterm doğumla sonuçlanır (117). Preterm doğum çoğul gebeliklerin en ciddi sorunlarından, mortalite ve ciddi uzun dönem morbidite ile sonuçlanır. Tüm modern obstetrik tanı ve izleme yöntemlerinin kullanılmasına karşın günümüzde hala üçüz ve daha fazla sayıdaki gebeliklerin çoğu preterm doğum ile sonuçlanmaktadır (118). Üçüz gebeliklerle ilgili çalışmalar incelendiğinde ortalama gebelik sürelerinin 32.1 hafta (119, 120) ile 35.5 hafta (121) arasında değiştiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda üçüz doğum olmamıştı. Vaka grubunda 14, kontrol grubunda ise 4 çoğul gebelik mevcuttu.

Yardımcı üreme teknikleri, çoğul gebelik oranında artışa neden olduğundan preterm doğum riskini de artırmaktadır (122). Bizim çalışmamızda gebe kalma tekniği ile preterm eylem ve doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Risk faktörlerinden biri olan uterin anomaliler; preterm doğum, spontan abortus, intrauterin gelişme geriliği, makat prezentasyon ve sezeryan doğum ile ilişkilidir (123). Tüm anomalilerde abort % 25-38 oranında görülürken preterm doğum % 25- 47 oranında görülür (124). Heinonen (125) bir çalışmasında uterus didelfisi olan hastalarda başarılı gebelik hızını %70 olarak bildirmiştir; vakaların %20'sinde preterm doğum, %10'unda fetal büyüme geriliği, %43'ünde makat

prezentasyonu ve %82'sinde sezaryen doğum görülmüştür. Uterin septumu olan hastalar üzerinde Buttram'ın (126) yaptığı bir çalışmada prematürite oranını %33 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da vaka grubu gebelerde uterin anomali varlığı, kontrol grubu gebelerdeki uterin anomali varlığından yüksektir ($p < 0.05$).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine (2005) göre, gelişmiş ülkelerde kadınların %9'u sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %22 olduğu rapor edilmektedir. Son 20 yılda ABD gibi bazı gelişmiş toplumlarda sigara tüketimi hızlı bir azalma yaşarken Türkiye'de 1985-2000 döneminde sigara tüketimi %89 oranında artmıştır (127). Sigaranın gebelik dönemindeki olumsuz etkisi gebenin içtiği sigaradan kaynaklandığı gibi ortamdaki sigara dumanından da kaynaklanabilmektedir (128).

Sigara preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırmaktadır (129, 130). Egowa (131) ve ark. sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını arttırarak myometriumun oksitosine kontraktıl yanıtını arttırarak preterm doğum riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Marakoğlu (132) ve arkadaşlarının çalışmasında 539 doğum arasında ölü doğum oranı %0.4, erken doğum %4, düşük doğum ağırlıklı bebek %5, plasenta previa %2, plasenta dekolmanı %1, erken membran rüptürü %8, anomali %0.2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda vaka grubunda 28 kişi (%41,8), kontrol grubunda ise 22 kişi (% 35.5) sigara içmekteydi. Sigara içimi ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Asemptomatik bakteriüri, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı ve akut pyelonefrit riskini arttırmaktadır (133). Cotch (134) ve ark. (1997) bakteriyel vaginosisi de içeren pek çok faktöre göre düzeltme yaptıktan sonra trichomonas vaginalisi olan kadınların; düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ihtimallerinin %30'dan fazla olduğunu, aynı şekilde preterm doğum yapma ihtimallerinin de %30 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Andrews (135) ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 24. gebelik haftasında genitoüriner clamidya trochomatis enfeksiyonu olan hastaların, enfekte olmayanlara göre preterm doğum riskinin 37 hafta altı gebeliklerde 2 kat, 35 hafta altı gebeliklerde ise 3 kat arttığı gösterilmiştir.

Bazı çalışmalar bakteriyel vaginosis tedavisi ile preterm doğum riskinin azaldığını gösterirken (136, 137) bazıları da bu bulguları doğrulamamıştır (138, 139).

Bizim çalışmamızda ise vaka ve kontrol grubunda enfeksiyon ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gebelik döneminde anemi prevalansı farklı çalışmalarda %35-100 arasında bildirilmektedir (140). Gebeliğin maternal ve perinatal etkileri konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) maternal mortalitenin %20'sinde aneminin katkısı bulunabileceğini öne sürmüştür (141). Gebelikte maternal aneminin intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi fetal; preeklampsi, eklampsi gibi de maternal komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (142). Farklı çalışmalarda ise kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur (143).

Bondevik ve arkadaşları, maternal aneminin erken doğum eylemi için anlamlı risk faktörü olduğunu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağını bildirmişlerdir (144). Xiong (145) ve arkadaşları 33 yılı içeren bir metaanaliz çalışmasında, maternal anemiyi incelemişler ve aneminin erken doğum eylemi riskini hafif arttırdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise maternal anemi ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tiroidin otoimmün hastalıkları ile abortus ve preterm doğum arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar mevcuttur (146). Biyokimyasal olarak tiroid fonksiyonları normal olsa bile tiroid otoantikörlerinin özellikle de tiroid peroksidaz antikorunun; abortus, preterm doğum, fetusta nörogelişimsel sekeller açısından gebelik üzerine zararlı etkileri mevcuttur (147, 148). Mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte konu ile ilgili iki öneri mevcuttur. Birincisi; normal tiroid hormon seviyesine sahip kadınlarda, bu tiroid otoantikörleri tiroid hormonlarının gizli eksikliği ile ilgili (dolaşımda serbest tiroid hormon seviyesi düşük) ya da gebelik sırasında artan tiroid hormon ihtiyacını karşılamak için tiroid bezinin kapasitesinin yetmemesinden dolayı olabilir (149). İkinci olarak tiroid otoantikörleri altta yatan bir otoimmün olayı tetikleyebilir. Bunun da tek başına plasenta ya da fetal gelişim üzerine negatif etkileri mevcuttur. Shakila Thangaratinam (150) ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde; 12566 kadının dahil olduğu 5 makalede (151-155) tiroid antikörlerinin preterm eylem ile olan ilişkilerini incelemektedir. Bu çalışmaların tümünde tiroid otoantikörleri olan gebelerde preterm eylem oranında artış saptanmıştır.

Maternal fazla kilo ve obesitenin perinatal ölüm, preterm eylem fetal makrozomi, doğum travması ve neonatal yoğun bakım ihtiyacı açısından önemli bir risk faktörüdür (156, 157). Gebelik öncesinde obez olan 422 kadın ve kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada obez olan grupta kontrol grubuna göre preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon sıklığında artış saptanmıştır (158). Başka bir çalışmada ise zayıflık derecesi (VKİ: 17.0- 18.5) ile ilişkili olarak preterm eylem sıklığında artış saptanmıştır. Bu çalışmaya göre gebelik sırasında 0.22 kg/hafta ve daha altında kilo alan zayıf kadınlarda bu risk daha yüksektir (159). Bizim çalışmamızda VKİ ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gestasyonel diabet olanlarda ve pregestasyonel diabeti olanlarda preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Diabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Gebeliğin kendisi diabetojenik bir ortam yaratır ve gebelik sırasında glukoz düzeyi yükselirken insüline duyarlılık azalır (160). Son yapılan çalışmalarda tip1 DM'si olan gebelerde preterm doğum oranı %24 daha fazla olduğu saptanmıştır (161). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında 23.316 katılımcı içinden 1608' i (% 6.9) preterm doğum yapmıştır (162). Monique (163) ve ark. yaptıkları 46320 gebeyi kapsayan bir çalışmada; gebelikte artan glisemi düzeyi ile pozitif ilişkili olarak spontan preterm eylem riskinin arttığını saptamışlardır. Gestasyonel DM ile preterm doğum arasındaki ilişki gestasyonel DM ile bir arada olabilen preeklampsi, hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği gibi durumlar nedeniyle endike preterm doğum şeklinde olabilir. (162). Sibai (164) ve arkadaşları pregestasyonel diyabeti olan gebelerde preeklampsinin 2-3 kat daha sık rastlandığını bildirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütüne göre maternal ölümlerin % 23'ünün nedeni kardiyak hastalıklardır (165). Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi gibi hipertansif bozukluklar gebeliklerin %10'unda görülür ve eklampsi, plasenta ablasyonu, preterm eylem, HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) sendromu son olarak maternal ve neonatal ölüm gebelikte görülen hipertansif bozukluklarla ilişkili komplikasyonlardır (166). Merz (167) 1275 olguluk gebelik ve hipertansiyon serisinde % 5 prematürite, % 23 düşük doğum ağırlığı bulmuştur ve bunun normal

populasyondan iki kat fazla olduğunu göstermiştir. Hernández-Díaz (168) ve ark. İsveç'te yaptıkları 763 795 gebeyi dahil ettikleri bir çalışmada; ilk gebeliğinde preeklampsi riskini %4.1, önceki gebeliklerinde preeklampsis olanlarda ise %1.7 daha fazla olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada; primiparlarda, preeklampsi ile ilişkili preterm doğum insidansını % 0.42 bulmuşlardır. Rojas Feria (169) ve ark. yaptıkları bir çalışmada HELLP sendromu olan 99 gebenin %80'i preterm doğum yapmıştır. Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan gebelerin 5'inde (%7.5), gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin ise 8'inde (%11.9) preterm eylem saptanmıştır.

TNSA 2008 verilerine göre ülkemizde kadınlarda 20-29 yaşlar arası doğurganlık hızı en yüksektir. Çalışmamızda gebeler yaşları açısından incelendiğinde en yüksek aralığın 23-34 yaşlar arasında olduğu saptanmıştır (170). Bu durum TNSA 2008 verileri ile benzerdir. Preterm doğum etyolojisinde sosyo-demografik faktörler içinde en önemlisinin anne yaşı olduğu, erken yaş gebeliklerde preterm doğum oranlarının belirgin olarak arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (3, 6, 39). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında anne yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.445$).

Moore (171) ve ark. düşük sosyoekonomik populasyonda antenatal bakım ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; antenatal bakım almayan gebelerde preterm doğum oranını % 13 antenatal bakım alanlarda ise % 2 olarak bulmuşlardır. Tokuhata (172)ve ark 185.000 doğumun incelendiği bir çalışmada prematürite oranını antenatal bakım almamış kadınlarda %23.6 olarak bulurken antenatal bakım alanlarda ise % 6.9 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında gelir düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.008$). Bu durum literatür ile benzer olarak düşük sosyoekonomik gruptaki gebelerin yeterli antenatal bakım alamadıklarını bu durumun preterm eylemin tetikleyici faktörlerinden olduğunu göstermektedir.

Doğum aralığı yenidoğanın doğum kilosu ve yaşamına etki eden önemli faktörlerden biridir. Doğumlar arasındaki zamanın kısa olması özellikle gelişmekte olan ülkelerde söz konusudur. Bir çok çalışmada kısa doğum aralığının fetus ve anne sağlığı üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (173). Bizim çalışmamızda vaka ve

kontrol grubu gebelerde doğum sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.005$).

Daha öncesinde preterm doğum öyküsünün olması preterm doğum için en güçlü risk faktörlerindedir (30, 31, 40) . Bir hastanın ilk gebeliği preterm doğumla sonuçlanırsa, sonraki gebeliklerde preterm doğum insidansı %14'tür. Her bir ek preterm doğum, sonraki preterm doğumların olasılıklarını artırır. Aksine, her bir zamanında doğum ilerde preterm doğum olasılığını azaltır (174). Porter (175) ve arkadaşları preterm doğum için genetik bir yatkınlık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buchmayer (176) ve arkadaşları İsveç'te, 1987-2000 yılları arasında, 601.883 hastanın doğum ve gebelik kayıpları bilgilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada; önceki gebelik kayıplarının (spontan abortus ve missed abortus); <32 hafta preterm doğum ve PPRM (preterm premature rüptüres of membranes) riskini ciddi bir oranda artırdığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda daha önceden preterm eylem öyküsü olması açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun vaka sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Orjini belli olmayan antepartum kanama prevalansı %2'dir. Preterm eylem, ölü doğum ve fetal anomali sıklığı bu gebeliklerde artmaktadır (177). Birinci trimesterde kanama öyküsü olan gebeliklerde preterm eylem riski iki katına çıkmaktadır (178). Geç gebelik kanamaları da gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde maternal ve/veya fetal morbidite ve mortaliteyi arttırabilen klinik durumlardır. En sık sebepleri arasında plasenta previa, ablasyo plasenta ve vasa previa sayılabilir. İkinci trimester kanamalarında da sıklıkla plasenta yerleşim anomalileri beklenir ancak bununla birlikte vajinal enfeksiyonla veya postkoital kanama ile ilişkili, ektopion ya da servikal polip nedeni ile, servikal yetmezlik ve nadir de olsa kanseröz lezyonlar nedeni ile vajinal kanama gözlenebilir (179). Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grupları arasında gebelik sırasında kanama olması ve preterm eylem açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.005$).

Çalışmamız sırasında vaka grubunda kontrol grubuna göre doğan bebeklerin birinci ve beşinci dakika APGAR skorları daha düşüktür. Preterm eylem ve doğuma ikincil olarak ortaya çıkan komplikasyonlar perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Respiratuar distress sendromu, intraventricüler kanama ve

nekrotizan enterokolit gibi erken dönemde ortaya çıkan sorunlar term bebeklere göre preterm doğan bebeklerde daha sık görülmektedir (6). Geç dönemde ise serebral palsy, görme bozuklukları ve işitme kayıpları gibi nedenler erken doğan bebeklerde sık görülmektedirler (7). Bu nedenle preterm bebekler için en önemli iki konu bu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kaliteleridir. Çünkü çoğunun fiziksel ve entellektüel gelişimleri zamanında doğmuş yaşıtlarına göre geri kalmaktadır.

Preterm eylemlerin yaklaşık %40'ı kendiliğinden gerilerken %50 hasta terme ulaşınca kadar hastanede yatarak takip ve tedavi edilmektedir. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin preterm doğumu 7 güne kadar geciktirebildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir (8). Bu nedenle preterm eylem başlamadan preterm eylem riski olan gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Çünkü tanısı, tedavi süreci ve prematür doğan infantın rehabilitasyonu yüksek maliyete sahiptir. İngiltere'de bir preterm doğumun yıllık maliyeti £93m'dur. Buna yenidoğan bakım masrafları ile diğer sağlık giderleri ve ailenin eğitim masrafları da dahildir (180).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vaka kontrol tipindeki bu araştırma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde preterm eylem tanısı ile izlenen 60 gebe ile preterm eylem tanısı olmayan termde doğum yapmış 60 gebe üzerinde uygulandı. Her iki grup sosyodemografik bilgileri ve preterm eylemin risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

1. Çalışmaya katılan vaka ve kontrol grubu gebelerin çoğunluğu 23-34 yaş aralığındadır. Bu durum TNSA 2008 verilerine benzerdir.
2. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin 38'si (%56,7) ev hanımı iken, 29'u (%43,3) bir meslekle uğraşmaktaydı. Vaka ve kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p:0.445).
3. Vaka grubu gebeler ile kontrol grubu gebeler arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Vaka grubunda gelir düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum hastanemizin çevre illerden gelen hastalara da hizmet vermesi ile ilişkili olabilir.
4. Araştırmaya katılan vaka grubu gebelerin 1'inin (%1,5) okur-yazar olmadığı, 2'sinin (%3,0) okur-yazar, 19'unun (%28,4) ilköğretim, 21'inin (%31,3) ortaöğretim, 24'ünün (%35,8) yükseköğretim eğitim düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Araştırmaya katılan kontrol grubu gebelerin 14'ünün (%22,6) ilköğretim, 25'inin (%40,3) ortaöğretim, 23'ünün (%37,1) yükseköğretim eğitim düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum ilimizin sosyoekonomik olarak gelişme düzeyi ile ilişkili olabilir.
5. Araştırmaya katılan vaka grubu gebelerin 46'sının (%68,7) kent merkezinde, 21'inin (%31,3) kırsalda yaşadığı görülmektedir. Araştırmaya katılan kontrol grubu gebelerin 49'unun (%79,0) kent merkezinde, 13'ünün (%21,0) kırsalda yaşadığı görülmektedir. Bu durum gebelerin antenatal bakım almalarını ve önerilere uyumlarını arttırmaktadır.

6. Çalışmaya katılan vaka ve kontrol grupları arasında gravida, parite ve abortus sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmaya katılan gebelerin çoğunluğunun ilk gebeliği olmasına bağlı olabilir.
7. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin 15'i (%22.4), kontrol grubu gebelerin 6'sı (%9.7) yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır. Her iki grup arasında gebe kalma tekniği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.
8. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin 14'ünde (%20.9), kontrol grubu gebelerin 4'ünde (%6.5) çoğul gebelik saptanmıştır. Her iki grup arasında fetus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Vaka grubunda çoğul gebelik oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum literatür ile benzerdir.
9. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin 15'inde (%22.4), kontrol grubu gebelerin 4'ünde (%6.5) uterin anomali saptanmıştır. Vaka ve kontrol grupları arasında uterin anomali öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.011$). Bu durum hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olmasından dolayı komplikasyonlu gebeliği olan kadınların hastanemize başvuru oranlarının yüksek olması ile ilişkili olabilir.
10. Çalışmaya katılan gebelerin sigara kullanma yüzdesi Dünya Sağlık Örgütü'nün (2005) verilerine göre daha yüksektir. Sigara kullanma durumu ile preterm eylem durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
11. Çalışmaya katılan gebelerin 50'sinde (%74.6), kontrol grubu gebelerin 39'unda (% 62.9) enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon öyküsü ile preterm eylem durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
12. Vaka ve kontrol grupları arasında DM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
13. Her iki grup arasında HT ve gestasyonel HT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
14. Vaka ve kontrol grupları arasında kardiyovasküler hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

15. Çalışmaya katılan vaka ve kontrol grupları arasında tiroid hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
16. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin gebelik öncesi VKİ ortalama 22.11 iken kontrol grubu gebelerin ortalama 22.89 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.
17. Daha öncesinde erken doğum öyküsünün olması preterm eylem için önemli risk faktörlerindedir. Çalışmamızda her iki grup arasında önceki gebeliklerinde erken doğum öyküsünün olması ile preterm eylem arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çalışmaya katılan vaka sayısının az olması ile ilişkili olabilir.
18. Her iki grup arasında gebeliğinde kanama olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur.
19. Çalışmaya katılan vaka grubu gebelerin bebeklerinde birinci ve beşinci dakika APGAR skorları kontrol grubu gebelerin bebeklerininkinden daha düşüktür. Doğum haftası düştükçe bebeklerin APGAR skorlarında düşme olması olağandır. Bu nedenle bu bebeklerin; hastanede kalma süreleri daha uzun olmasından ve neonatal dönem başta olmak üzere komplikasyonlara daha açık olmalarından dolayı tıbbi bakım ihtiyaçları daha çok olmaktadır.
20. Birinci basamakta çalışan hekimler tanı ve tedavi maliyeti yüksek, önlenebilirliği güç, yenidoğan açısından komplikasyon oranı bu kadar fazla olan PE'nin riskleri açısından yeterli bilgiye sahip olmalıdırlar. Önemli olan PE başlamadan riski olan gebelerin tespit edilmesidir.
21. Birinci basamakta çalışan hekimler bölgelerindeki kadınları riskler açısından özellikle gebelik öncesi dönemde bilgilendirmeli ve gerekli danışmanlık hizmetini verebilmelidirler. Risk saptanmış olan gebeleri beslenme, yaşam tarzı düzenlemeleri, enfeksiyon, sistemik hastalıklar gibi PE risk faktörleri açısından antenatal taramaların yapılması ve takibi açısından ilgili bölümlerle işbirliği içinde çalışmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Amon E. Preterm Labor, In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1999, p. 1529-79.
2. Rush RW, Davey DA, Segal ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1978; 85: 806-11.
3. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):687-704.
4. Creasy R K. Preterm birth prevention: Where are we. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 1223-30
5. Cunningham F.G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno K J, Gilstrap L C, Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In. *Williams Obstetrics*. 20thed. New Jersey: Prentice- Hall International; 1997. p. 797-826.
6. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6):1629-41.6.
7. Knoches AL, Doyle LW. Long-term outcome of infants born preterm. *Bailieres Clinic Obstet Gynecol* 1997;7(3):633-51.

8. Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H, et al. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2003 34; 3: 13-16.
9. Gibbs, Ronald S.; Karlan, Beth Y.; Haney, Arthur F.; Nygaard, Ingrid E. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 10th Edition (2008)
10. Bernal AL. Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007; 7:1471-2393-7-S1-S2
11. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, İzumi H: Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin in Perinatol* 19: 41-51, 1995.
12. Moore TR: Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 19: 64-72, 1995.
13. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol* 1999;19:52-3.
14. Schneider MA, Dauies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril* 1993;59:1059.
15. Meis PJ. 17 Hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Lippincott Williams&Wilkins* 2005.p.1128-34.
16. Mitchell BF, Wang S. Changes in 17 beta - 20 alfa hydroxysteroid dehidrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1377-85.
17. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontanous preterm birth in women at increased risk: A randomized plasebocontrolled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.

18. Gelisen O. Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji CG. (e.d.)/ Beksac MS, Demir N, Koc A. in: OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001: 1149-1155 20.
19. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:948-67.
20. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 27(3): 185-193.
21. Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: Knobil E, Neill JD editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 1994:985-1031 .
22. Chibbar R, Hokirk R, Mitchel B. Sulfohydrolase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfat in human fetal membransdecidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 90-4.
23. Moore TR, Iams JD, Creasy RK. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 517-23.
24. International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
25. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioral problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: 23F-8.
26. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-6.
27. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 706-18.
28. Lawn JE, Cousens SN, Darmstadt GL, Bhutta ZA, Martines J, Paul V, et al., et al. 1 year after The Lancet Neonatal Survival Series — was the call for action heard? *Lancet* 2006; 367: 1541-7.

29. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Preterm birth. In: Williams Obstetrics. 22nd Ed. USA: McGraw-Hill Co; 2005. p.855-80.
30. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 2000;283:1591-6.
31. Meis PJ, Klebanoff M, Dombrowski MP, Sibai BM. Does progesterone treatment influence risk factors for recurrent preterm delivery. Obstet Gynecol 2005;106:557-61.
32. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1998; 178(5):1035-39.
33. Creasy R.K, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol. 1980;55:692-95.
34. Chescheir NC. Outcomes of multifetal pregnancy reductions. Clin Obstet Gynecol 2004;47(1):134-145.
35. Evans MI, Ciorica D, Britt DW. Do reduced multiples do better? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18(4):601- 612.
36. Wilcox KS, Kiely JL, Melvin CL, et al. Assisted Reproductive Technologies: Estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United states. Fertil Steril 1996;65:361-66.
37. Tallo CO, Vohr B, Oh W, et al. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. J Pediatr 1995;127:794-99.
38. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2001 Oct; 98 (4):709-16.
39. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ 2004;329:675-78.
40. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth : the role of a prolonged menstruation-conception interval. BJOG.2000;107(2):228-37.

41. Guzman ER, Benito C, Hanley M. Sonography in the evaluation of cervix during pregnancy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 1996;8:99-105.
42. Creasy R.K, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol*. 1990;76(suppl):2-4.
43. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Gynecol Scand* 1982;61(2):157-62.
44. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):471-9.
45. Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007 Jun 1;7:17.
46. Medical Research Council Royal College of Obstetricians and Gynecologists working party on cervical cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:787-90.
47. Weber T, Obel E. Pregnancy complications following conization of cervix. *Acta Obstet Gynaecol* 1984;91:724-32.
48. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):873-9.
49. Jewell D: Pregnancy and early pregnancy care. *Clin Obstet Gynecol* 4:1-23, 1990.
50. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1995 Nov;86(5):800-4.
51. Mc Donald AD, Mc Donald JC, Armstrong B. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Indust Med* 1988;45(1):56-62.
52. Teitelman AM, Welch LS, Hellenbrand KG, Bracken MB Effect of maternal work activity on preterm birth and low birth weight. *Am J Epidemiol*. 1990 Jan;131(1):104-13.

53. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Menemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):131-6.
54. Brocklehorst P. Infection and preterm delivery. *BMJ* 1999;318:548-9.
55. Mc Donald HM, O'Loughlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99(3):190-5.
56. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):434-5.
57. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect* 2007;83(4):314-8.
58. Spinillo A, Nicola S, Piazzzi G, Ghazal K, Colonna L, Baltaro F. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 Oct;47(1):7-15.
59. Holbrook RH Jr, Laros RK Jr, Creasy RH: Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 6:62,1989.
60. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):597-603.
61. Touboul C, Boileau P, Picone O, Frydman R, Senat MV. Outcome of children born out of pregnancies complicated by unexplained polyhydramnios. *Int J Obstet Gynaecol* 2006;114(4):489-92.
62. Sezer H, Ozden S, Bozdağ H, Dayıcioğlu V. Gebeliğin ucuncu trimesterinde düşük hemoglobin düzeyinin preterm doğum oranı ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerine etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2002. 33; 4: 7-10.
63. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Diabetes Care*, Volume 20, No 7; 1997.
64. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003.

65. Metzger BE, Couston DR; Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21, suppl 2, B167, 1998.
66. Metin A, Gökşün A.. *Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları .* 2. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331, 2003.
67. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 79,709, 1995.
68. Dekker GA, Van Geijn HP: Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1:10-28,1992.
69. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood Pressure in pregnancy *Am J.Obstet. Gynecol* 2000;183:1-22).
70. American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin no 33. Diagnosis and manangement of preeclampsia and eclampsia. *Obstet.Gynecol* 2002;99:159.
71. Sibai BM; Preeclampsia-eclampsia *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1990; 13:1-45.
72. Cuning FG, Mac Donald Pc, Gant Nf, Leveno KJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams obstetrics. 21 th edition, Connecticut, the Mc Graw-H_LL* 2001;P 567-609.
73. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Am Med* 1999 Aug;31(4):246- 52.
74. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S. Et al Risk factors for preeclampsia , abruptio plasenta and adverse neonatal outcomes among women with choronic hypertantion *N Eng J Med* 1998;339:667.
75. Arda L. Prematüritenin sonuçları ve epidemiyolojisi. *Perinatoloji Dergisi* 2002;10(2):81- 7.
76. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Perinatal Care,4th ed.1997,p100.*

77. Kişnişci, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1996; 1465-1480.
78. Cunningham, Gant, Leveno, Gilstrap ; Williams Doğum Bilgisi 2001: 21.Baskı . Cilt 1 s 689-727.
79. Şener T. Preterm eylem ve doğum. Kişnişci H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (editörler) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi. s.1996:1465-80.
80. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):40-6.
81. Zlatnik FJ, Yankowitz J, Whitham J, Burmeister LF. Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(1): 12-16.
82. Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assesment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):44-7.
83. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):40-6.
84. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. 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.
85. Juan Y, Katherine E, David A, Amy H. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):118-25.
86. Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:753-7.
87. Weismiller D.V. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59(3):593-602.
88. Errol R, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001;25(4):223-35.

89. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2000, 43(4): 746-758.
90. Daskalis J, Papantoiou NE, Koutsodimas NB, Antsaklis G. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynecol.* 2000; 20(4): 347-353.
91. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL. Second trimester maternal serum marker screening: Maternal serum alfa fetoprotein, beta human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):968-74.
92. Moawad AH, Goldenberg RL. The preterm prediction study: the value of serum AFP, ALP, CRH and other serum markers for prediction of spontaneous labour. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:990-6.
93. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2000, 96(4): 490-497.
94. Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2000, 43(5): 264-271.
95. Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y. Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secreations as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):644-5.
96. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 May;81(5):424-9 92.
97. 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 Oct;82(4Pt1):509-14.
98. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1258-62.

99. Goodlin RC. High third trimester ferritin concentration: Associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet. And Gynecol.* 1999; 93: 1156.
100. Gutteberg T J, Askvik K, Jorgensen I. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* 1986; 65: 203-205.
101. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 162-6 97. 7.
102. Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 1356-9.
103. Riedewald S, Kreutzmann IM, Heinze T, Saling E. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicated by preterm labor.*J Perinat Med.* 1990;18(3):181- 6.
104. Demir N. Preterm doğum tedavisinde yeni görüşler. *Perinatoloji Dergisi* 1996;4:133-40.
105. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):1020-37.
106. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004, 16(6): 459-463.
107. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology*, Vol 25, No 4, 2001: 223-235.
108. Amon E, Midkiff C. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol* 2000;95:358-62.
109. Beverly A, Von Der Pool MD. Preterm labor: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1998;57(10):1-12.

110. Aydın A. Preterm Eylemin Durdurulmasında Ritodrine ve Nifedipinin Tedavi Etkinliklerinin Karşılaştırılması (tez). İstanbul. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
111. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602-7.
112. Katherine E, Alfred Z. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol* 2001;25(5):264-71.
113. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:299-307.
114. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Eds.), *High risk pregnancy.* Elsevier Saunders 2006, Philadelphia, p: 1304-20.
115. Joyce A. Martin MPH. Division of Vital Statistic, National Center of Health Statistics, CDC January14, 2011/ 60 (01); 78-79.
116. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar;178(3):562-7.
117. Lim AC, Bloemenkamp KW, Boer K, Duvkot JJ, Erwich JJ, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies: the AMPHIA trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007 ;19;7:7.
118. Ercüment Müngen-Levent Tütüncü, İkizden fazla sayıdaki çoğul gebelikler *Perinatoloji Dergisi • Cilt: 9, Sayı: 3/Eylül 2001.*
119. Wildschut HIJ, van Roosmalen J, van Leeuwen E, Keirse MJ. Planned abdominal compared with planned vaginal birth in triplet pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol,* 1995; 102: 292-6.

120. Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, Chelmow D, Penzias AS, D'Alton ME. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:342-8.
121. Dommergues M, Mahieu-Caputo D, Mandelbrot L, Huon C, Moriette G, Dumez Y. Delivery of uncomplicated triplet pregnancies: Is vaginal route safer? A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 513-7.
122. Johnson B, Chavkin W. Policy efforts to prevent ART-related preterm birth. *Matern Child Health J.* 2007 ;11(3):219-25.
123. Zlopasa G, Skrablin S, Kalafatic D, Banovic V, Lesin J. Uterine anomalies and pregnancy outcome following resectoscope metroplasty. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Aug; 98(2):129-33. Epub 2007 jun 27.
124. Raga F, Bauset C, Remahi J, et al. Reproductive impact of congenital mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997 oct;12(10):2277-81.
125. Heinonen PK. Uterus didelphys: A report of 26 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 345-350.
126. Buttram CV. Müllerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983; 40: 159–63.
127. Sezer RE. Dünyada ve Türkiye’de sigara tüketiminin eğilimleri. *Hipokrat Dergisi.* 2002; 11 (3): 56-63.
128. National Cancer Institute. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: The report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control monograph no. 10. Bethesda, MD U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 1999; 99-4645.
129. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of criteria of causation. *Hum Biol* 1994;66:1059-92.
130. Burguet A, Kaminski M, Schaal JP, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG* 2004, 111(3):258-65.

131. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod.* 2003, 68(6): 2274-2280.
132. Kamile MARAKOĞLU, R. Erol SEZER. Sivas'ta Gebelikte Sigara Kullanımı C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 25 (4):157 – 164, 2003.
133. Chua S, Arulkumaran S, Chow C, Kumarasinghe G. Genital group B streptococcus carriage in the antenatal period: its role in prom and preterm labour. *Singapore Med J.* 1995 ;36(4):383-5.
134. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klenaboff MA, Rao AV, Rhoads GG: *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 24:353, 1997.
135. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: Association of mid-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183: 662, 2000.
136. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metranidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebocontrolled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-7.
137. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Eng J Med* 1995;333:1732-6 (level I).
138. Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28: 557-65 (level III).
139. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534-40.
140. World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. 2nd ed. Geneva, Switzerland; 1992.

141. Abor Zahr C and Rayston E. Maternal mortality: a global fact book. WHO. Geneva, Switzerland; 1991.
142. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284: 2611-7.
143. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 182-6.
144. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5): 402-408.
145. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Bemianczuc N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome; a meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2000;17; 137-146.
146. Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167-81.
147. Glinioer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
148. Glinioer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-87.
149. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-5.
150. Shakila Thangaratinam, Alex Tan, Ellen Knox, Mark D Kilby, Jayne Franklyn, Arri Coomarasamy, Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence *BMJ* 2011;342:d2616.
151. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:468-71.

152. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204.
153. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364-9.
154. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010;116:58-62.
155. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
156. Abdel-Hady El-Gilany and Sabry Hammad Body mass index and obstetric outcomes in Saudi Arabia: a prospective cohort study *Ann Saudi Med.* 2010 Sep-Oct; 30(5): 376–380.
157. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust.* 2006 Jan 16;184(2):56-9.
158. Mandal D, Manda S, Rakshi A, Dey RP, Biswas SC, Banerjee A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *J Assoc Physicians India.* 2011 Aug;59:486-9.
159. Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton Hb, Lynch O. Low pre-pregnancy BMI and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprad Biol* 2009.
160. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med.* 1949;7:609–616.
161. Lepercq J, Coste J, Theau A, et al. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2004;27:2824–2828.

162. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
163. Monique M.H, Assiamira Ferrara, et al: Gestational Diabetes Mellitus and Lesser Degrees of Pregnancy Hyperglycemia: Association With Increased Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* 102:850-856, 2003.
164. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182:364, 2000.
165. WHO International classification of diseases ICD 10. Geneva: WHO.
166. Sibai BM, Caritis SN, Thom E. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1993;329:1213–8.
167. Merz R, Said A, Bergstrom S, et al: Pregnancy associated hypertension. A study on maternal characteristics and perinatal outcome in 1275 consecutive cases. *Int. J Gynecol Obstet:* 39 (1): 11, 1992 .
168. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009 Jun 18;338:b2255.
169. Rojas Feria P, Losada Martínez A, Miranda Guisado ML Neonatal complications associated to HELLP syndrome weeks *An Pediatr (Barc).* 2009 Feb;70(2):159-63.
- 170 Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye 2008.
171. Moore TR. The perinatal and economic impact of prenatal care in a low socioeconomic population. *Am. J Obstet Gynecol.* 1986;154:29-33.

172. Takuhata GK, Digon E, Mann L. Prenatal care and obsteric abnormalities. J Chronic Dis 1973;26:163.
173. Yücebilgin MS, Aşkar N. Erken doğum etyolojisinde risk faktörlerinin araştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1990 29 (2): 24.
174. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7. Baskı. Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul. 1997: 289-304.
175. Porter TF, Varner MW, Fraser AM, Ward RH. The familial aggregation of prematurity. J Soc Gynecol Invest. 1996. 3(suppl): 353.
176. Buchmayer SM, Sparen P, Chattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2004, 191(4): 1225-1231.
177. Cengiz L. İkinci Trimester Kanamaları, Türkiye Klinikleri. J Surg Med Sci 2006; 2: 13-8.
178. Williams MA, Mittendorf R. Lieberman E. Et al: adverse infants outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. Obstet Gynecol 78, 14, 1991.
179. Magann EF, Cummings JE, Niederhauser A, Rodriguez-Thompson D, McCormack R, Chauhan SP. Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy: a review Obstet Gynecol Surv. 2005 Nov;60(11):741-5.
180. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. Pediatrics 2009;123:e312-27.