

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM GEBELİK OLGULARINDA SERVİKOVAJİNAL
SIVIDA FETAL FİBRONEKTİN VE FOSFORİLİZE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-1'İN
DOĞUMU ÖNGÖRÜ GÜCÜ

Dr. Zafer YILDIZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2006

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM GEBELİK OLGULARINDA SERVİKOVAJİNAL
SIVIDA FETAL FİBRONEKTİN VE FOSFORİLİZE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-1'İN
DOĞUMU ÖNGÖRÜ GÜCÜ

Dr. Zafer YILDIZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Turgay ŞENER

ESKİŞEHİR
2006

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Zafer YILDIZ'a ait ‘‘Preterm Gebelik Olgularında Servikovajinal Sıvıda Fetal Fibronektin ve Fosforilize İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1'in Doğumu Öngörü Gücü’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Turgay ŞENER Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Prof. Dr. Sinan ÖZALP Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. H. Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yaptığım asistanlık sürecinde, bana iyi bir doktor olmanın ötesinde sabrı ve dürüstlüğü öğreten, her fırsatta bilgi ve becerilerini aktaran, ömrümce minnetle anacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. S.Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Atilla YILDIRIM'a, Prof. Dr. K.Turgay ŞENER'e, Prof. Dr. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer T.YALÇIN'a; her çıkmazda bana yol gösteren kıymetli hocam Doç. Dr. H.Mete TANIR'a; istatistik aşamasında özverili yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Fezan ŞAHİN MUTLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Cengiz CANDAN'a, Dr. Ahmet MUSMUL'a; tezimin oluşmasında çok emeği geçen sevgili arkadaşım Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a; çok yoğun olmasına rağmen İngilizce çevirilerimi yapan Dr. Emine KARANFİL'e; aynı kliniği paylaştığım kıdemli ve kıdemsiz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personele teşekkür ederim. Hayatım boyunca bana inanan, güvenen, beni asla yalnız bırakmayan, en büyük hazinem anneme, babama ve ablama sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Yıldız, Z. Preterm gebelik olgularında servikovajinal sıvıda fetal fibronektin ve fosforilize insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in doğumu öngörü gücü. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006. Çalışma Ocak 2004 – Temmuz 2006 tarihleri arasında, SAT'a göre 24 – 37. gebelik haftaları arasında preterm eylem semptomları olan, çalışma kriterlerine uygun 68 gebe üzerinde yürütüldü. Pelvik muayene öncesinde fFN ve pHIGFBP-1 için örnekleme yapıldı. Klinisyenin gerekli gördüğü durumlarda, test sonucundan bağımsız olarak preterm eylem tedavi protokolleri uygulandı. Doğum sonu bilgiler elde edildikten sonra istatistik yapıldı. Örnekleme anındaki gebelik haftası ortalama 33.5 ± 3.08 'di. Doğum anındaki ortalama gebelik haftası 35.8 ± 2.92 'ydi. fFN ve pHIGFBP-1 pozitif ve negatif olgular yaş, VKİ, gravida, parite, abortus sayısı, önceki preterm doğum haftaları, hemogloblin düzeyi, örnekleme anındaki gebelik haftası yönünden karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı. fFN pozitif olguların, birinci hafta sonunda %68.5'i, ikinci hafta sonunda %82.8'i doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %84.4'ünde, ikinci hafta sonunda %62.5'inde gebelik devam etmiştir($p=0.02$). pHIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80'i, ikinci hafta sonunda %92'si doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %78.6'sında, ikinci hafta sonunda %57.2'inde gebelik devam etmiştir($p=0.015$). fFN ve pHIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80.9'u, ikinci hafta sonunda %90.4'ü doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %92.9'unda, ikinci hafta sonunda %61.5'inde gebelik devam etmiştir($p=0.008$). Örneklemeden doğuma kadar geçen süre fFN(-) ve pHIGFBP-1(-) gruplarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak uzundu ($p=0.003$; $p=0.003$). Doğum anındaki gebelik haftası fFN(-) ve pHIGFBP-1(-) gruplarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak uzundu ($p=0.002$; $p=0.001$). fFN'nin ilk 7 gün içinde doğumu öngörmesi konusu dikkate alındığında, negatif bir test sonucu pozitif bir test sonucuna göre daha anlamlıdır ve doğumun yakın olmadığı kararı verilebilir. pHIGFBP-1 için durum farklıdır. İlk 7 gün içinde, pozitif bir test sonucu doğumun yakın olduğunu, negatif bir test sonucu ise doğumun yakın olmadığını düşündürebilir. Bu bulgu, pHIGFBP-1 testinin preterm eylem tanısında ve yönetiminde daha etkin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak şu söylenebilir: preterm eylem ve doğumu öngörebilecek mükemmel bir test yoktur. Çalışmada fFN ve pHIGFBP-1 testlerinin kombine kullanılması durumunda en iyi sonuçlar elde edildi. Ancak kar maliyet açısından düşünülecek olursa, tek başına pHIGFBP-1 testinin kullanılması da benzer sonuçlar verdiği için fFN ile kombine edilmesi mantıklı görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, fetal fibronektin, fosforilize insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1

ABSTRACT

Yildiz Z, Value of Fetal Fibronectin and Phosphorylated Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 in Cervicovaginal Fluid at Predicting Preterm Delivery in Preterm Labor. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Resident Thesis, Eskisehir, 2006.

This study was conducted on 68 eligible pregnant women admitted to the department between January 2004– July 2006, between 24 to 37 weeks of gestation, with preterm labor symptoms. Prior to pelvic examination, sampling was performed for fFN and phIGFBP-1. When necessary for the clinician, independent of test results, preterm labor treatment protocols were initiated. Having obtained the postpartum information, statistical evaluation was performed. Mean age of gestation at the time of sampling was 33.5 ± 3.08 weeks; mean age gestation at the time of delivery was 35.8 ± 2.92 weeks. When we compared fFN and phIGFBP-1 positive and negative groups based on age, BMI, gravidy, parity, number of abortion, weeks of previous preterm pregnancies, hemoglobin levels, pregnancy weeks at the time of sampling an important difference was not appeared. 68.5% fFN(+) group delivered at the end of the first week and 82.8% at the end of the second week. In the fFN(-) group pregnancy continued in 84.4% at the end of the first week and 62.5% at the end of the second week($p=0.02$). In the phIGFBP-1(+) group 80% delivered at the end of the first week and 92% at the end of the second week. In the phIGFBP-1(-) group 78.6% pregnancies continued at the end of the first week and 57.2% pregnancies continued at the end of the second week ($p=0.015$). In fFN and phIGFBP-1(+) group 80.9% delivered at the end of the first week and 90.4% at the end of the second week. In fFN and phIGFBP-1(-) group 92.9% pregnancies continued at the end of the first week and 61.5% pregnancies continued at the end of the second week($p=0.008$). Time from sampling to delivery was significantly longer in fFN(-) and phIGFBP-1(-) group compared to the (+) group($p=0.003$; $p=0.003$). Gestation age at the time of delivery was significantly higher among fFN(-) and phIGFBP-1(-) group, compared to the (+) group($p=0.002$; $p=0.001$). Taken the predictive value of fFN for deliveries within 7 days into consideration, a (-) test result was found to be more important than a (+) test results, thus leading us to conclude that the delivery may not recently ensue. However, the situation is different for the phIGFBP-1. For the first 7 days , a (+) test result shows a birth in a short time, a (-) test result shows that delivery is not expected so soon. That finding shows phIGFBP-1 test is more effective at predicting and management of the preterm labor. As a result that can be said: There is not a perfect test in predicting preterm labor and delivery. In the present study, best results were obtained by combining fFN and phIGFBP-1. But, if we look from the cost-effectiveness perspective, as phIGFBP-1 gives almost the same results with the combined test, it does not seem reasonable to use the combination of two tests.

Key words: Preterm labor, fetal fibronectin, phosphorylated insulin like growth factor binding protein-1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım, İnsidans	3
2.2. Etyoloji	5
2.3. Yüksek Riskli Hastaların Tanımlanması	12
2.3.1. Risk Skorlama Sistemleri	12
2.3.2. Servikal Değerlendirme	13
2.3.3. Uterin Aktivitenin Değerlendirilmesi	14
2.3.4. Biyokimyasal Belirteçler	15
2.4. TANI	19
2.5. TEDAVİ	21
2.5.1. Yatak İstirahati	21
2.5.2. Sedasyon	21
2.5.3. Hidrasyon	21
2.5.4. Cinsel Aktivite Kısıtlaması	21
2.5.5. Servikal Serklaj	22
2.5.6. Tokoliz	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ADH	Anti Diüretik Hormon
AFP	Alfa-fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
AS	Abortus Sayısı
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
β	Beta
BPD	Biparietal Çap
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CRH	Kortikotropin Salıcı Hormon
CRL	Baş-popo Pesafesi
CRP	C Reaktif Protein
DES	Dietilstilbestrol
DH	Doğum Haftası
EMR	Erken Membran Rüptürü
E ₃	Estriol
EKG	Elektrokardiyografi
FAC	Abdominal Çevre
FDA	Food and Drug Association
FGR	Fetal Büyüme Kısıtlılığı
fFN	Fetal fibronektin
GH	Müracat Anındaki Gebelik Haftası
Hb	Hemoglobin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IM	İntramuskuler
IV	İntravenöz
İVH	İntraventricüler Hemoraji
LR +	Pozitif Likelihood Oranı

LR -	Negatif Likelihood Oranı
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
MoM	Multipl Of Median
NEC	Nekrotizan Enterokolit
NPD	Negatif Prediktif Değer
NST	Non Stres Test
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PDH	Önceki Preterm Doğum Haftası
pIGFBP-1	Fosforilize İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
PPD	Pozitif Prediktif Değer
pPROM	Preterm Erken Membran Rüptürü
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROC	Receiver-Operating Curve Characteristics
ROP	Prematüriteye Bağlı Retinopati
SAT	Son Adet Tarihi
SC	Subkutan
TS	Tokoliz Süresi
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	Yardımla Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1: fFN ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi	40
4.2: phIGFBP-1 ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi	41
4.3: fFN pozitif ve negatif olgularda, haftalara göre gebeliklerin durumu	49
4.4: phIGFBP-1 pozitif ve negatif olgularda haftalara göre gebeliklerin durumu	49
4.5: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olgularda, haftalara göre gebeliklerin durumu	50
4.6: fFN pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının <i>Kaplan-Meier</i> eğrisi	51
4.7: phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının <i>Kaplan-Meier</i> eğrisi	52
4.8: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının <i>Kaplan-Meier</i> eğrisi	52
4.9: fFN ile doğum haftasının ROC eğrisi	53
4.10: phIGFBP-1 ile doğum haftasının ROC eğrisi	54
4.11: fFN ile doğum ağırlığının ROC eğrisi	54
4.12: phIGFBP-1 ile doğum ağırlığının ROC eğrisi	55

TABLOLAR

	Sayfa
1.1: Preterm eylemin önceden belirlenmesinde kullanılan yöntemler	2
2.1: Preterm doğumun diğer gebeliklerde preterm eylem ile sonuçlanma riski	6
2.2: Creasy risk skorlama sistemi	12
2.3: Bishop skorlaması	13
2.4: Preterm eylem belirtileri	19
2.5: Preterm eylem tanı kriterleri	20
2.6: Tokolize başlama kriterleri	23
2.7: Tokoliz kontrendikasyonları	23
2.8: Tokolitik ajanlar	24
4.1: Gebelerin obstetrik ve demografik özellikleri	35
4.2: fFN ve phIGFBP-1'e göre doğum öncesi özelliklerin karşılaştırılması	36
4.3: fFN ve phIGFBP-1'e göre klinik özelliklerin karşılaştırılması	37
4.4: fFN ve phIGFBP-1'e göre yenidoğan özelliklerinin karşılaştırılması	38
4.5: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların anamnez özellikleri, klinik yaklaşım, plasentanın patolojik tanısı, neonatal özellikler açısından karşılaştırılması	39
4.6: fFN'nin 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü	42
4.7: phIGFBP-1'in 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü	43
4.8: fFN ve phIGFBP-1'in birlikte değerlendirilmesi durumunda 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü	43
4.9: 7 günden önce doğumu etkileyen faktörler	44
4.10: 14 günden önce doğumu etkileyen faktörler	45
4.11: 21 günden önce doğumu etkileyen faktörler	46
4.12: 34 haftadan önce doğumu etkileyen faktörler	47
4.13: 37 haftadan önce doğumu etkileyen faktörler	48
4.14: İki test arasındaki uyumluluk	50

4.15: fFN'nin düşük doğum ağırlığını öngörü gücü	56
4.16: phIGFBP-1'in düşük doğum ağırlığını öngörü gücü	56

1. GİRİŞ

Preterm eylem, 37 nci gebelik haftasından önce servikal değişikliklerle birlikte, saatte 6-8 veya 20 dakika içinde dört uterin kontraksiyonun olması olarak tanımlanır(1). Preterm eylem ve doğum, tıp ve teknolojiadaki gelişmelere karşın çağdaş obstetrikte halen güncelliğini korumakta ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir.

Son yıllarda, yenidoğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesi sonucunda prematür bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir.

Preterm doğum 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10-11'dir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğumlar tüm doğumların %12'sini oluşturmaktadır (2).

Preterm bebeklerin solunum, gastrointestinal, renal ve nörolojik sistemleri çeşitli komplikasyonlar açısından yüksek risktedirler. Preterm doğumu önleme çabalarına karşın, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuç alınamamaktadır. Neticede; preterm doğumlar, diğer perinatal mortalite ve morbidite nedenleri azaldığı halde, esas neden olarak önemini korumaktadır. Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı (konjenital anomaliler dışlandığında) perinatal ölümlerin % 85'ini oluşturmaktadır (3).

Preterm doğumların %20-30'luk kısmını medikal ve obstetrik nedenler, % 70-80'lik kısmını da erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte olan veya olmayan spontan, idiopatik nedenler oluşturmaktadır(4). Medikal ve obstetrik nedenler arasında preeklampsi (%43), fetal distres (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) (%10), plasenta dekolmanı (%7) ve fetal ölüm (%7) sayılabilir (5).

Preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenmesi perinatoloji biliminin en önemli konularından biridir. Preterm eylemin tanısı zor olmakla birlikte, tanıda yanlış pozitiflik hızları yüksektir. Tokolitiklerin kullanıldığı prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, plasebo grubun yaklaşık %50'si 37 hafta üstünde doğurmuştur(6). Yanlış pozitiflik hızlarının bu kadar yüksek oluşu,

olguları yanlış yere tokoliz almalarına ve gereksiz endikasyonda kullanılan tokolitik ilaçlara bağlı yan etkilere maruz bırakılmaktadır.

Bu nedenle halen preterm eylemi tam anlamıyla öngörebilecek bir test yoktur. Fakat, son zamanlarda, gerek düşük riskli, gerekse yüksek riskli olgularda, bazı biyofiziksel ve biyokimyasal belirteçlerin kullanılması ile risk belirlenmesine gidilmiştir. Bu sayede, tanıda yanlış pozitiflik hızları da azaltılmaya çalışılmıştır. Preterm eyleminin önceden belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden bazıları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1.1: Preterm eylemin önceden belirlenmesinde kullanılan yöntemler(7).

1.Evde uterin aktivite monitörizasyonu
2.Tükürükte estriol (E ₃) ölçümü
3.Bakteriyal vajinosis taraması
4.Serviko-vajinal sıvıda fetal fibronektin (fFN) ve fosforilize insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (phIGFBP-1) ölçümü
5.Maternal serum veya vajinal sıvıda, C reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL6), interlökin-8 (IL-8), sialidaz, beta 2 mikroglobülin, alkalen fosfataz (ALP), alfa-fetoprotein (AFP), laktoferrin, granülosit koloni stimüle edici faktör, kortikotropin salıcı hormon (CRH), transferrin ölçümleri
6.Servikal sonografi ile uzunluk, funneling (hunileşme) ve servikal endeks (funnel uzunluğu +1/servikal uzunluk) ölçümleri

Bu belirteçlere düşük riskli olgularda bakılması herhangi bir yarar sağlamamakta ve önerilmemektedir. Fakat, preterm doğum için risk taşıyan olgularda kullanımı ve yararlılığı konusunda literatürde çok çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda, her bir belirtecin faydalı yanları olduğu gibi, tanıda kısıtlamaları da bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım, İnsidans

Preterm eylem, son adet tarihine göre 20-37. haftalar arasında başlayan doğum eylemine, preterm doğum ise bu haftalar içinde olan doğumlara verilen isimdir. Preterm doğumlar gelişmiş ülkelerde anomalisi olmayan yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin en büyük nedenidir. Preterm doğumlarda mortalite ve morbidite esas olarak 34. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde izlenir(8). Teknolojideki gelişmeler nedeniyle pek çok obstetrik problemin görülme sıklığı azalmıştır. Ancak preterm eylem ve doğum oranında kayda değer bir değişiklik olmamıştır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unda preterm eylem ve doğum görülmektedir. Anomalili bebekler dışlandığında neonatal dönemdeki bebek ölümlerinin %85'i prematürite ve prematüritenin getirdiği problemler nedeniyledir(9).

Prematüritenin getirdiği en önemli problemler; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (İVH), nekrotizan enterokolit (NEC), patent duktus arteriosus (PDA), sepsis, hiperbilirubinemi, prematüriteye bağlı retinopati (ROP) ve bronkopulmoner displazidir. Gebelik haftası ilerledikçe bu sorunların görülme sıklığı azalır.

Robertson ve ark.(10) prematüriteye bağlı sorunları gebelik haftasına göre şöyle hesaplamışlardır: RDS 36. haftada %3.3, 37. haftada %0.4; PDA 32.haftada %9.3 , 33.haftada %1.8; NEC 32.haftada %5.6 , 33.haftada %1.8. Bu oranlardan anlaşılacağı gibi preterm eylemde kazanılan her gün, prematürite ile ilişkili sorunlarda ciddi azalma sağlamaktadır.

Son adet tarihi (SAT)'nin tam olarak bilinemediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik (USG) ölçümlere başvurulur. Bu ölçümlerden özellikle baş-popo mesafesi (CRL) gebeliğin ilk 12 haftası için çok değerli bilgi verir. Daha sonraki haftalarda biparietal çap (BPD) ve abdominal çevre (FAC) kullanılır, ancak bu ölçümler CRL kadar kesin sonuç vermezler(11). Bu nedenle, SAT doğru olarak bilinemeyen durumlarda erken gebelik ultrasonografisi gebeliğin preterm olup olmadığı konusunda çok yardımcıdır.

Yenidoğan mortalitesinin % 64'i düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<2500 gr) (tüm doğumların %7.6'sı), %51'i çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500gr) (tüm doğumların %1.4'ü) görülmektedir. Bebek mortalite oranı <32 hafta doğanlarda ‰ 180 (term doğumların 69 katı); 32-36 hafta arası doğanlarda ‰ 9.4'tür (term doğumların 3.5 katı).

Preterm bebekler için en önemli iki konu bu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kaliteleridir. Çünkü çoğunun fiziksel ve entelektüel gelişimleri term doğmuş yaşlıtlarına göre geri kalmaktadır.

Preterm doğumları iki grupta incelemek gerekir:

1. Spontan preterm eylem veya preterm erken membran rüptürü (pPROM)'den sonra olan
2. Tıbbi gerekçeler ile olan preterm doğum (preeklampsi, fetal distres, maternal hastalıklar, vs.)

Spontan preterm eylemin engellenmesi mevcut tokoliz yöntemleri ile sınırlıdır. Tıbbi sorunlara ikincil olarak gelişen preterm eylemin engellenmesi ise alta yatan diğer problemlerin engellenmesi veya tedavisi ile mümkündür.

2.2. Etyoloji

Yıllardır insanlarda doğum eylemini başlatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Preterm eylem için de aynısı geçerlidir ve preterm eylemin birden fazla mekanizma ile gerçekleştiği kabul edilmektedir.

Preterm Eylem İçin Risk Faktörleri(12):

- Önceki preterm doğum öyküsü
- Düşük sosyoekonomik durum
- Siyah ırktan olmak
- Anne yaşı<18 veya >40 olmak
- Preterm erken membran rüptürü (pPROM)
- Çoğul gebelik
- Bir veya daha fazla sayıda spontan 2.trimester abortusu
- Maternal problemler (Medikal veya obstetrik)
 - Maternal davranışlar
 - Sigara
 - Yasadışı ilaç kullanımı
 - Alkol
 - Yetersiz prenatal bakım
- Uterus problemleri
 - Myomlar, özellikle submukozal veya subplasental
 - Uterin septum
 - Bikornuat uterus
 - Servikal yetmezlik
 - Dietilstilbestrol'e (DES) maruziyet
- Enfeksiyöz problemler
 - Koryoamniyonit
 - Bakteriyal vajinozis
 - Asemptomatik bakteriüri
 - Akut piyelonefrit
 - Servikal, vajinal kolonizasyon
- Fetal problemler

- İntrauterin ex fetus
- FGR
- Konjenital anomaliler
- Anormal plasentasyon

Önceki Preterm Doğum Öyküsü

Preterm doğum sıklığı önceki obstetrik sonuçlarla korelasyon gösterir. Bir önceki gebelik preterm doğumla sonuçlanmışsa tekrarlama riski %17-47'dir. Bu risk önceki preterm doğumlarla artmakta, term doğumlarla azalmaktadır(13).

Tablo 2.1: Preterm doğumun diğer gebeliklerde preterm eylem ile sonuçlanma riski(14).

İlk Doğum	İkinci Doğum	Preterm Doğum Yapma Riski(%)
Miad	-	4.4
Preterm	-	17.2
Miad	Miad	2.6
Preterm	Miad	5.7
Miad	Preterm	11.1
Preterm	Preterm	28.4

Düşük Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik durum gebenin yetersiz beslenmesinde önemli bir faktördür. Özellikle konsepsiyon dönemindeki beslenme durumu erken doğum oranını etkiler. Bu dönemde anne adayının ağırlığı <59 kg ise ağırlığı 57 kg ve üzeri anne aydına göre preterm doğum yapma riski 3 kat fazladır(15).

School ve ark.(16)'nın yaptığı çalışmada, gebelikte yetersiz kilo alımının preterm doğum riskini %50-60 arttırdığı gösterilmiştir.

Berkowitz ve ark.(17)'nin yaptığı çalışmada ise kadınlar sosyoekonomik sınıflara ayrılmıştır. 1.sınıf, en üst düzey sosyoekonomik şartları; 5.sınıf, en alt düzey sosyoekonomik şartları temsil etmektedir. 5.sınıftaki kadınlarda 1.sınıfa göre 5.5 kat fazla preterm doğum hızı saptanmıştır.

Siyah Irktan Olmak

Siyah kadınlarda preterm doğum riski (%18.9) beyaz kadınlardaki riskin (%8.8) iki katıdır(18).

Anne Yaşı

Yaş <18 veya >40 olduğu durumlarda preterm doğum riski artar. Bu risk yaştan ziyade, bu yaşlarda bulunan problemlerden kaynaklanabilir. Genç kadınların daha cinsel aktif olmaları ve daha fazla vajinal enfeksiyon geçirmeleri veya yaşlı kadınlarda myom gibi uterusu ait problemlerin daha yüksek oranda bulunması örnek verilebilir(14).

Wildschut ve ark.(19)'nın yaptığı çalışmada, sadece anne yaşının <20 olması sosyodemografik faktörler arasında önemli bir sebep olarak bulunmuştur.

Bir başka çalışmada ise 40 yaş üzeri kadınlarda gestasyonel diabetes mellitus, preeklampsi ve preterm doğum yüksek oranda saptanmıştır(20).

Strobino ve ark.(21)'nin yaptığı retrospektif çalışmada 22975 gebe incelenmiştir. Kadınlar <20, 20-34, 35-39 ve 40 yaş üzeri olarak 4 gruba ayrılmışlardır. Buna göre sadece <20 yaş grubunda preterm doğum oranı yüksek olarak saptanmıştır(21).

pPROM

pPROM tüm gebeliklerin %1'inde görülür ve sıklıkla preterm doğumla sonuçlanır. Birçok çalışmada vajinal enfeksiyonların pPROM'da rol oynadığı gösterilmiştir. Grup B streptokoklar, bakteriyel vajinozise sebep olan anaeroblar, chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoea, gardnerella vaginalis, mycoplasma örnek verilebilir.

Çoğul Gebelik

Yardımcı üreme teknoloji sayesinde çoğul gebelik görülme sıklığı artmıştır. Yardımla üreme teknikleri (YÜT) ile oluşan gebeliklerde %27 erken doğum görülmektedir(22). Çoğul gebelikler tüm preterm doğumların %8.7'sini oluşturur. Tüm çoğul gebeliklerin %30-50'si 37.haftadan önce sonlanır(23). Bu durumun uterusun gerilmesine bağlı olduğu düşünülür.

Bir Veya Daha Fazla Spontan İkinci Trimester Abortusu

Bir veya daha fazla spontan ikinci trimester abortusu olan kadınlarda preterm eylem riski belirgin olarak artmaktadır.

Maternal Problemler

Maternal sistemik hastalıklar gebenin sağlığını olumsuz etkileyerek veya IUGR ve fetal distrese yol açarak preterm doğuma sebep olabilirler. Örnek olarak kardiyak hastalıklar, nefropatiler, kollagen vasküler hastalıklar, hipertiroidizm, gebelik kolestazi, hepatit verilebilir.

İş ya da egzersiz preterm doğum riskini artırmazken, uzun süre ayakta kalmak bu riski artırır(24).

Sigara içimi bir başka risk faktörüdür. İçilen sigara sayısı artıkça preterm doğum riski artar. Sigara içmeyenlerde risk %12.5 iken, günde 20'den fazla sigara içenlerde bu risk %29.7'dir(25). Ayrıca sigara içimi, preterm doğuma yol açan pPROM, ablasyo plasenta, intrauterin ex gibi problemlerin görülme sıklığını da artırır(26).

Kokain kullanımı da preterm doğum sıklığını artırmaktadır.

Gebelikte izlenen hipertansif hastalıklar, erken doğum riskini arttıran bir diğer problemdir. 1134 preterm doğumun incelendiği bir çalışmada, doğumların üçte birinin hipertansif hastalıklar ve plasental kanama nedeniyle olduğu saptanmıştır(27).

Maternal anemi etyolojideki faktörlerden bir diğeridir. 500 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, maternal hemoglobin değeri 8.6-9.5 gr/dl olan grupta preterm doğum oranı en yüksek olarak saptanmıştır(28).

Uterusa Ait Problemler

Uterin anomaliler ve myomlar preterm doğum riskini artırır. Anomalilerdeki risk anomalinin tipine göre değişir. Unikornuat uterus, bikornuat uterus ve komplet septumu olan kadınlar yüksek risk taşırlar(29). Bu tip hastalar metroplasti operasyonlarından büyük fayda görürler.

DES'e maruziyet: 1940-71 yılları arasında 1.5 milyon dişi fetus bu ajanın etkilerine maruz kalmışlardır. Bu kadınların %15-28'i preterm doğum riskine, %20-40'ı spontan abortus riskine sahiptir(30, 31).

Myomlar: Gebelikteki yüksek östrojenik ortam nedeniyle myomların büyümesi uyarılır. Büyüyen myomlar fetusun gelişeceği ortamı kısıtlar. Bu nedenle myomla birlikte olan gebeliklerde, gebelik kaybı ve preterm doğum insidansı yüksektir. Özellikle submukozal ve subplasental lokalizasyondaki myomlar büyük risk oluşturur.

Servikal yetmezlik: Erken doğum olasılığının artmasına ve ikinci trimesterde ağrısız gebelik kaybına yol açabilen patolojidir. Önceki obstetrik veya jinekolojik müdahaleler, intrauterin DES'e maruz kalma, ya da bilinmeyen faktörler servikal yetmezliğin temelini oluşturur.

Gebe olmayanlarda servikal yetmezlik tanısı şu şekilde konulur: 8 nolu *Hegar* bujisinin serviksten rahat geçişi, histerosalpingografide 8 mm'lik servikal genişlik, lateral cul de sac'a uzanan servikal laserasyon, DES'e maruziyet öyküsü.

Gebe kadınlarda kriter ise bir parmağın girişine izin veren servikal açıklık, USG'da istmusun hunileşmesi, 1 cm'den kısa serviks ve internal os dilatasyonudur(32).

Gebelikte servikal yetmezlik tanısı koyabilmek için, erken eylem bulguları olmadan servikal dilatasyon ve silinmenin saptanması gerekir. Fakat primigravidlerin %15-16'sında, multigravidlerin %17-35'inde, ikinci trimesterde, servikte 1-2 cm'lik dilatasyon saptanmaktadır(33). Bu nedenle gebe kadınlarda servikal yetmezlik tanısı koymak zordur.

Enfeksiyöz Problemler

Maternal enfeksiyonlar erken doğum ve pPROM riskini artırır. Alt genital traktusa kolonize olan *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, Üreaplasma ürealyticum, *Bacterioides fragilis*, peptostreptokoklar ve *fusobacterium* bilinen patojen ajanlardır.

Transplasental yolla intrauterin ortama geçen ajanlar *Mycobacteria*, *Treponema pallidum*, *Listeria monositogenes*, Herpes, Rubella, CMV, hepatit virusları, Toksoplazma gondii, *Plasmodium falciparum*'dur.

Enfeksiyona bağlı preterm doğumlarda, fosfolipaz A2 aktivasyonu sonucu oluşan artmış prostaglandin düzeyleri kadar salgılanan sitokinler de sorumludur.

Multipar bir serviks, nullipar bir servikse göre daha fazla sayıda mikroorganizma barındırabilir. Böyle bir serviks fetusu ve fetal membranları daha az koruyacağından preterm eylem ve pPROM riski yüksektir.

Herhangi bir klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonlar preterm doğumların %15-25'inden sorumludur(34).

Bakteriyel vajinozis durumunda preterm doğum relatif riski 1.5-3'tür(35). Grup B streptokoklarla ilgili bir çalışmada, kolonizasyon olmayan kadınlarda preterm eylem oranı %5.5 iken, kolonizasyon saptanan kadınlarda bu oran %18.5 olarak hesaplanmıştır(36).

Nguyen ve ark.(37), 15-17. gebelik haftasında 456 hastadan amniyosentez ile aldıkları sıvıda Mycoplasma hominis araştırmışlardır. 29 hastanın (%6.4) amniyon sıvısında bu ajanı saptamışlardır. Mycoplasma hominis negatif olanlarda preterm doğum oranı %3.3 iken, pozitif olanlarda %14.3 olarak bulunmuştur(37).

Bir başka çalışmada, asemptomatik vajinal enfeksiyonu bulunan kadınlar iki gruba ayrılarak çalışma grubuna tedavi verilmiş, kontrol grubuna tedavi verilmemiştir. Çalışma grubunda preterm doğum sayısı anlamlı olarak az bulunmuştur. Asemptomatik vajinal enfeksiyonların tedavi edilmesi gereklidir sonucuna varılmıştır(38).

Asemptomatik bakteriüri akut piyelonefritin %25'inden sorumludur. Akut piyelonefrit geliştiğinde preterm doğum, böbrek yetmezliği, akut respiratuar distress sendromu, sepsis, hematolojik problemler gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle gebelikte saptanan asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir(39).

Amniotik Sıvı Anomalileri

Polihidramnios veya oligohidramnios preterm eylem riskini artırır.

Vajinal Kanama

İlk trimesterde kanama öyküsü preterm eylem riskini iki kat artırır(40). Ablasyo plasenta, plasenta previa gibi durumlarda da preterm doğum riski artmıştır.

Fetal Anomaliler

Fetusun santral sinir sistemi anomalilerinde veya multipl konjenital anomalilerde erken doğum riski yüksektir. Maternal AFP düzeyinin gebeliğin ilk 20 hafta içindeki artışı preterm eylem ile ilişkilidir. 3 MoM (multipl of median) üzeri değerleri olan gebelerin %25'i preterm doğurmuştur(41).

Abdominal Cerrahi

İkinci ve üçüncü trimesterde yapılan cerrahi girişimler uterin aktivite artışına neden olarak erken doğuma sebep olabilir(42).

Seksüel aktivite

Cinsel aktivite ile preterm eylem ve pPROM arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Koitusun direkt preterm doğum üzerine etkisi net değildir, ancak seminal sıvıda bulunan prostaglandinlerin uterin aktiviteyi uyarabileceği bilinmektedir(43).

Koitus ve orgazm, yüksek riskli gebelerde preterm eylem riskini artırabilir(44).

Naeye ve ark.(45)'nin çalışmasında, koitus ile birlikte koryoamniyonit varlığında, bu ikisinin olmadığı gebeliklere göre pPROM nedenli preterm doğum 11 kat fazladır. Bu faktörlerden sadece birisinin varlığında pPROM riski 3 kat fazladır.

2.3. Yüksek Riskli Hastaların Tanımlanması

Genel tıbbi prensipler içerisinde her gebe kadın ilk vizite ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Gebenin özgeçmiş ve yapılacak sistemik bir fizik muayene önemli ipuçları verebilir. Gebenin çalıştığı iş ortamı, beslenme durumu ayrıca sorgulanmalıdır.

Preterm eylem ve doğumun engellenmesinde temel yaklaşım, yüksek riskli gebelerin erken tanınmasıdır. Bunun için değişik yöntemlerden yararlanılmaktadır.

2.3.1. Risk Skorlama Sistemleri

Tablo 2.2: Creasy risk skorlama sistemi(46).

Puan	Sosyodemografik veriler	Obstetrik özgeçmiş	Günlük alışkanlıklar	Şimdiki gebelik
0	*Çocuk yok *Çok iyi SED	*Düşük yok *Son doğumdan sonra geçen süre >1yıl	*Hafif iş *Minimal stres	Sağlık durumu iyi
1	*2 çocuk var *İyi SED	Son doğumdan sonra geçen süre < 1 yıl	Ev dışında çalışma	Yorgunluk
2	*Yaş <20 veya >40 *Tek eş *Orta SED	2 düşük	*Sigara > 10adet/gün *Olağandışı anksiyete	*Kilo alımı, 32.haftada <6 kg *Proteinüri *Hipertansiyon
3	*Boy < 150cm *Kilo < 45kg *Kötü beslenme *Kötü SED	3 düşük	Ağır iş	*32.haftada makat geliş *Kilo kaybı >2,2 kg *34.haftadan önce angajaman *Ateşli hastalık, Myom
4	Yaş < 18	Piyelonefrit		*12.haftadan sonra kanama *Servikal açıklık ve dilatasyon *İrritabl uterus
5		*Uterin anomali *2.trimester düşüğü *Geçirilmiş konizasyon		*Plasenta previa *Polihidroamnios
10		*Preterm doğum öyküsü *Tekrarlayan 2.trimester abortusu		*Çoğul gebelik *Abdominal cerrahi

SED: Sosyoekonomik durum

Bu amaçla Creasy risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde gebenin demografik özellikleri, obstetrik özgeçmişi, günlük alışkanlıkları ve şimdiki gebeliği sorgulanmaktadır. Pozitif saptanan her bulgu, karşısındaki puan verilerek toplanmaktadır. 10 puan ve üzeri yüksek risklidir. Skor için eşik değer 10 alındığında, preterm eylemi belirlemede sensitivite %38, spesifisite %89 olarak saptanmıştır(46). Toplumdaki preterm eylem riskini saptamada yeterli değildir. Ayrıca yüksek risk grubunda saptanan gebelerin büyük bir kısmı miadda doğum yapmaktadır.

2.3.2. Servikal Değerlendirme

Serviksin Digital Değerlendirilmesi

Uzun zamandan beri *Bishop* skorlaması, preterm eylem tanı ve prognozunda kullanılmaktadır. Ancak yapılacak vajinal muayenenin enfeksiyon ve pPROM riski taşıdığı da unutulmamalıdır.

Tablo 2.3: *Bishop* skorlaması

	0	1	2	3
Açıklık	Yok	1-2 cm	3-4 cm	>5 cm
Silinme	%30	%40-50	%60-70	>%80
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	-----
Pozisyon	Posterior	Santralize	Anterior	-----
Seviye	-3	-2 , -1	0	> +1

Total skor 5 kriterin toplamıdır. Leveno ve ark.(47) yaptığı çalışmada, 20-37. haftalarda preterm eylem tanısı olan gebelerde *Bishop* skoru 4-6 olan gebelerin %32'sinde, 0-3 olan gebelerin %78'inde gebelik 10 günden fazla devam etmiştir.

Bir başka çalışmada *Bishop* skoru 4-8 olan, 32-36 hafta arası preterm eylemdeki gebelerin %13'ünde, skoru 0-3 olan gebelerin %89'unda gebelik 7 günden fazla devam etmiştir(48).

Preterm eylem için uyarıcı belirtiler, 32. haftadan önce fetal kısmın spina ischiadica seviyesi olan 0'ın altında olması, incelmış alt uterin segment, 2 cm'den kısa serviks boyu ve açık internal os varlığıdır(49).

Serviksin Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Serviksin USG ile değerlendirilmesi girişimsel olmayan, objektif ve internal os'taki değişiklikleri belirleyebilen bir yöntemdir.

Preterm doğum riski ile serviks uteri uzunluğu arasında aşamalı bir ilişki vardır. Gestasyonun 35. haftasından önce doğumun rölatif riskinin; ilk persentilin altındaki servikal uzunluk varlığında 14 kat ve 5. persentilin altındaki servikal uzunluk varlığında ise 9 kat daha yüksek olduğu hesaplanmıştır(50). Servikal uzunluğun ölçülmesini de içeren transvajinal USG ve vajinal ultrasonla dilate internal servikal os'un belirlenmesinin birçok çalışmada, preterm doğum tahmininde güvenli sonuçlar verdiği vurgulanmıştır.

Servikal uzunluk için optimal eşik değerleri farklı çalışmalarda değişmekle beraber gestasyonun 20-24. haftasındaki asemptomatik kadınlarda 25-35 mm arasında değişmektedir(51). Bu eşik değerlerde sensitivite oranları %33-54 arasında, spesifisite oranları %73-91 arasında değişmektedir. fFN testindeki gibi; burada da düşük sensitivite oranları nedeniyle semptomsuz kadınların taranmasında servikal ultrasonografinin değeri kısıtlıdır.

2.3.3. Uterin Aktivitenin Değerlendirilmesi

Uterin kontraksiyonları saptamak amacı ile tokodinamometre kullanılmaktadır. Aletin kontraksiyonları doğru göstermesi: doğru yerleştirilmesine, gebenin duruşuna, hareketine bağlı olduğu gibi gebenin obesitesinden de etkilenmektedir.

Uterus kontraksiyonları iki tiptir: yüksek frekanslı, düşük amplitüdü ve düşük frekanslı, yüksek amplitüdü kontraksiyonlar. İkinci olarak bahsedilen kontraksiyonlara *Braxton-Hicks* kontraksiyonları denir. Terme yaklaştıkça sıklığı artar. Düzensiz aralıklı ve hastada ağrı olarak algılanmayan bu kontraksiyonlar preterm doğuma sebep olmazlar.

Main ve ark.(52) düşük riskli kadınlarda, 28-32. haftalar arasında, en az üç değişik zaman diliminde, bir saat boyunca uterin monitörizasyon uygulamışlar ve

uterin kontraksiyonlar ile preterm eylem arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bir saat içinde 6 kontraksiyon eşik değeri alındığında, pozitif test preterm eylemi %75 sensitivite, %79 spesifisite, %39 pozitif prediktif değeri (PPD), %96 negatif prediktif değeri (NPD) ile tahmin edebilmektedir.

Meme başı stimülasyonu testinde meme başları uyarılarak uterin aktivite izlenir. Kontraksiyonlar oluşursa preterm eylemi yüksek olasılıkla tahmin edebilir. Yüksek riskli gebelerde yapılan bir çalışmada, kontraksiyon oluşan gebelerin %84'ü preterm eylem geliştirmiş, kontraksiyon oluşmayan gebelerin %94'ü termde doğum yapmıştır(53).

2.3.4. Biyokimyasal Belirteçler

E₃

%90'ı fetal kaynaklıdır ve doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Bu amaçla gebelerin tükürük östriol düzeyleri araştırılmış, 2.1 ng/ml üzeri değerlere sahip olan semptomatik ve asemptomatik gebelerde preterm doğum riskinin arttığı saptanmıştır(54).

CRP

Enfeksiyonu gösteren bir akut faz reaktanıdır. Preterm eylem tanısı olan gebelerin CRP, zar kültürü ve histopatolojik bulguları değerlendirilmiştir. Buna göre yüksek bulunan CRP, amniyotik sıvı enfeksiyonunu işaret etmektedir ve ilk hafta içinde preterm doğum riskini attırmaktadır (55, 56).

IL-6

Bir inflamasyon mediatörüdür. Preterm eylem tanısı olan gebelerden amniosentez ile alınan sıvıda IL-6 düzeyinin eşik değeri 11.3 ng/ml alındığında, amniyotik sıvıda enfeksiyon olduğunu %100 duyarlılıkla saptanmıştır. Preterm doğum riskine işaret etmektedir(57, 58).

AFP

Maternal AFP düzeyinin 2.trimesterde artışı pPROM ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. 3 MoM üzeri artışlarda gebeliklerin %25'i preterm eylem ile sonuçlanmıştır(58, 59, 60).

ICAM-1

Adezyon molekülüdür. Servikovajinal sıvıda 3 ng/ml üzerinde saptığında, 3 gün içinde preterm doğumu belirlemesi açısından sensitivitesi %33.3, spesifisitesi %98.9, PPD %75, NPD %93.9'dur(61).

Ferritin

Akut faz reaktanı olarak enfeksiyöz olaylarda artar. Preterm eylem veya pPROM olan gebelerin serum ferritin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ferritinin preterm doğum tehditinde ve pPROM takibinde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır(62).

CRH

CRH plasenta tarafından 2. ve 3. trimesterde üretilmektedir. Doğum eylemini düzenler. Preterm doğum eyleminde yüksek değerlerdedir. Preterm doğum eyleminden haftalar önce yükselmektedir, dolayısıyla preterm doğumu tahmin etmede yararlı bir belirteçtir(63).

Prolaktin

Maternal serum prolaktin düzeyi ile amniyotik sıvı prolaktin düzeyi birbirinden bağımsızdır. Amniyotik sıvıdaki prolaktin, desidüal hücreler tarafından sentezlenir ve membranlar aracılığı ile amnion sıvısına ulaşır. Buradaki temel görevi, amniyotik sıvı hacmi ve elektrolit konsantrasyonlarını düzenlemektir. Amniyotik sıvı kaçağı olduğunda veya fetal membranlar desidüadan ayrıldığında, prolaktin servikovajinal sekresyonlarda saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, servikovajinal prolaktin pozitifliğinin preterm eylem için sensitivitesi %61, spesifisitesi %75, PPD %85, NPD %45 bulunmuştur(64).

fFN

Preterm doğum açısından yüksek riske sahip kadınları ayırt etmede klinikte en kullanışlı yaklaşım; servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin ölçümüdür (65, 66, 67). Fibronektinler; plazma ve ekstrasellüler matrikste ve amniyotik sıvıda bulunan glikoproteinlerdir.

Plazma fibronektini; onkotik basıncın düzenlenmesine, koagülasyona ve bakteriyel opsonizasyona katkıda bulunur. fFN ise plasenta ve membranları

desidüaya bağlayan bir proteindir (68). Maternal-fetal arayüzeyde ovumun dış duvarı hücreleri tarafından oluşturulan bir tabaka olan trofoblastlardan sekrete edilir; bu nedenle yumurtayı çevreleyen membranda bulunur ve blastokistin endometriuma yapışmasını sağlar. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterus içine implante olup bağlandığı sürece normalde servikovajinal sıvılarda fetal fibronektin belirir (69). Diğer yandan bu füzyondan sonra, fetal fibronektinin serviks veya vajinada 20. haftadan sonra bulunması çeşitli patolojik olayların göstergesidir ve istenmeyen perinatal sonuçlar açısından risk altındaki gebelikleri belirleyebilir. Mekanik veya inflamasyon aracılı olarak membranların desiduaya bağlantılarının hasarını gösterebilir (70, 71). Fetal fibronektin amniyotik sıvıda da bulunduğu için vajinada varlığı servikovajinal sekresyonlarda amniyotik sıvı varlığını da gösterebilir (68, 72). Gestasyonun 20-34. haftaları arasında servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı; asemptomatik ve preterm doğum için yüksek risk altında olan kadınlarda ve preterm eylemde olan kadınlarda preterm doğum için kuvvetli bir belirteçtir.

Fetal fibronektin; monoklonal antikor FDC-6 ile saptanabilir ve en kullanışlısı olarak 50 ng/ml'lik bir eşik değer bulunmuştur. Son 24 saat içinde korunmasız bir seksüel ilişki olmadığı doğrulanmalıdır, çünkü bu durum yanlış pozitifliğe yol açabilir. İlk çalışmalar; dış servikal os veya posterior forniksten örnek almak için spekulumun kullanıldığı çalışmalardır. Şu anda bir adet vajinal sekresyon örneğinin fFN tesbiti için yeterli olduğu yönündedir. (73, 74, 75). Son dönemlerde çalışılan bazı fFN epitopları, FDC-6'ya göre preterm doğum için daha spesifik olabilir. Bununla birlikte şu andaki mevcut veriler; bu özel fibronektin formlarının daha üstün olduğunu göstermemektedir (75).

phIGFBP-1

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi (IGF-1 ve IGF-2, bunların reseptörleri ve bağlayıcı proteinlerini içerir); fetal ve plasental büyüme ve gelişimin kontrol mekanizmasında yer alır. phIGFBP-1 esas olarak fetal ve erişkin karaciğerlerinden salgılanır. Gebelik ilerledikçe maternal plazmadaki konsantrasyonu artar; ayrıca 2 trimesterden terme kadar amniyotik sıvının ana bileşenlerindedir. Amniyotik sıvıdaki konsantrasyonu serumdakinden 100-1000 kat daha yüksektir (76, 77). Bu proteinin fosforilasyon durumu; vücut sıvıları ve

dokularda farklıdır. Fosforile olmayan formu esas olarak amniyotik sıvıda bulunur ve servikovajinal sekresyonlarda saptanması, EMR tanısına yardımcıdır. Fosforilize formu ise esas olarak insan desidüal hücrelerinden salınmaktadır (78, 79). Bu fosforilize formun servikovajinal sekresyonlarda saptanması hem semptomatik, hem de asemptomatik gebelerde preterm doğum riskine işaret etmektedir(80, 81, 82).

Diğer

Fetal solunum hareketleri, doğumu öngörmede önemli bir parametredir. USG ile fetal solunum hareketi saptanan gebelerin %92'sinde gebelik 7 günden fazla devam etmiş, saptanmayan gebelerin %76.8'inde gebelik 48 saat içinde doğumla sonuçlanmıştır(83).

2.4. Tanı

Preterm doğum tehditi, servikal değişikliğin eşlik etmediği kontraksiyonlardır. Preterm eylem, regüler uterus kontraksiyonları ve ilerleyici servikal değişikliklerle karakterizedir. Servikal açıklık 4 cm ve silinme %80 üzerinde olduğunda, tokolitik tedavinin etkinliği azalır. Bu nedenle preterm eylem erken dönemde tanınmalı ve uygun tokolitik tedaviye başlanmalıdır. Asemptomatik dönemde amaç, yüksek riskli hastaları saptamak ve bunları daha sık takip etmektir. Ancak hiçbir tanı yöntemi preterm eylem için spesifik değildir. Semptomatik dönemde amaç, tokolitikler ile zaman kazanmaktır. Preterm eylemdeki kadınlar çoğu defa karın ve kasık ağrısı ile müracaat ederler. Ancak klinik değişkendir. Gebeler, Tablo 2.4'te verilen preterm eylem belirtileri açısından uyarılmalıdırlar.

Tablo 2.4: Preterm eylem belirtileri (48).

<ul style="list-style-type: none"> • Uterin kontraksiyonlar • Bel ağrısı • Uyluğa vuran ağrı • Pelviste bası hissi • Abdominal kramplar • Menstrüel kramp benzeri ağrılar • Vajinal akıntının artması • Vajinal kanama
--

Preterm eylem tanısı koymak zordur. %50'ye varan oranlarda yanlış pozitiflik mevcuttur. Bunun sebebi, kontraksiyon saptanan tüm gebelere preterm eylem tanısı konulmasındandır. Yanlış tanı oranını azaltmak için Tablo 2.5'te verilen tanı kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2.5: Preterm eylem tanı kriterleri (84).

1. 20. haftadan sonra, 37. haftadan önce başlayan doğum sancıları
2. Düzenli uterin kontraksiyon varlığı (4/20 dakika veya 6/saat)
3. Membran rüptürü veya
2 cm'den fazla servikal açıklık veya
%80'den fazla servikal silinme veya
intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklikler

2.5. Tedavi

Preterm eylem belirtileri ile başvuran hastada öncelikle gebelik yaşı saptanmalıdır. 37 hafta altındaki gebeliklerde, pelvik muayene ile servikal açıklık ve silinme değerlendirilmelidir. Muayene sırasında vajinal bir enfeksiyon veya pPROM araştırılmalıdır. Takiben kardiyotokografi ile monitörizasyon yapılmalı, uterin kontraksiyonların frekansı ve amplitüdü değerlendirilmelidir. Preterm eyleme neden olabilecek idrar yolu enfeksiyonu veya koryoamnionit dışlanmalıdır.

2.5.1. Yatak İstirahati

Yatak istirahati ile uterusu giden kan akımının artırılması ve servikse binen yükün azaltılması hedeflenir. Preterm eylemde olanlara ve yüksek riskli gebelere önerilir.

2.5.2. Sedasyon

Gebenin korku ve endişesini gidermede yardımcıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan ajan fenobarbital'dir. Yenidoğanda solunum depresyonu yapabileceği için doğum yapması muhtemel gebelere verilmemelidir.

2.5.3. Hidrasyon

Uterus kan akımını arttırarak, hipofizden antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salınımını azaltarak kontraksiyonları durdurabilir. Bu amaçla %5 dekstroz veya ringer laktat 500cc, ½ saatte verilmektedir.

Preterm eylemde olan gebelerde, yatak istirahati ile sedasyon-hidrasyonu karşılaştıran bir çalışmada, iki yöntem arasında belirgin bir fark saptanmamıştır(85).

Yukarıdaki tedavilere rağmen 1 saat boyunca kontraksiyonlar devam ediyorsa tokolize geçilmelidir.

2.5.4. Cinsel Aktivite Kısıtlaması

Orgazm ve semen içindeki prostaglandinler uterus kontraksiyonlarını tetikleyebilir. Preterm eylem tedavisi alan grupla kontrol grubu karşılaştırılmış, koitus sonrası uterin aktivite, çalışma grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır(86). Koitus sonrası oluşan uterin aktivite 3-4 saat içinde geçer, kontraksiyonlar devam ederse tedavi edilmesi gerekir(87).

Preterm eylem tedavisi alan ve yüksek riskli gebelerde cinsel aktivite kısıtlaması önerilebilir.

2.5.5. Servikal Serklaj

Servikal yetmezlik durumunda uygulanan serklaj gebeliği olumlu yönde etkilemektedir. Acil ve profilaktik olarak uygulanabilir. Profilaktik serklaj, 14-16. haftalarda uygulmalıdır. 20. haftadan sonra yapılan uygulamalar uterin aktiviteyi başlatabilir(88).

Preterm eylem için riskli gebelerde kullanımı, perinatal sonuçlar açısından çelişkilidir. Bir çalışmada, 14-24. haftalarda servikal uzunluk 25 mm altında ölçülen, preterm eylem için yüksek riskli kadınların bir kısmına serklaj uygulanmış, diğer kısmı takip edilmiştir. Sonuçta 35 hafta altında doğum yapma oranı iki grupta da benzer bulunmuştur(89).

Bir başka çalışmada, öyküsünde 34. haftadan önce doğum yapan kadınlar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba serklaj uygulanmış, diğer grubu transvajinal USG ile 27. haftaya dek takip etmişlerdir. Servikal uzunluk 25 mm altına düşen olgulara da serklaj uygulamışlardır. Sonuçta her iki grupta 34. haftadan önce doğum oranı ve neonatal sonuçlar benzerlik göstermiştir. USG ile servikal uzunluğu takip edilerek serklaj uygulanan kadınlar kendi içinde değerlendirildiğinde, preterm doğum yapma oranları anlamlı olarak azalmıştır(90).

2.5.6. Tokoliz

Tokolitik ajanlar kullanılarak uterin kontraksiyonların durdurulmasıdır. Preterm eylemi engelleyecek spesifik bir tedavi yöntemi olmadığı için preterm eylemdeki gebelere uygulanabilecek en etkili yöntemdir. Hastanede yatış, ilaçların yan etkileri gibi dezavantajları vardır. Preterm doğum ve neonatal mortaliteyi engellediği tam olarak gösterilememiş ise de gebelik süresini uzattığı ve neonatal morbiditeyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(91,92,93). Preterm eylemdeki gebelere tokoliz başlama kararı, gebelik haftası saptandıktan ve pelvik muayene yapıldıktan sonra verilir. Tokolize başlama kriterleri Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6: Tokolize başlama kriterleri.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 20-37 haftalar arası gebelik 2. Servikal açıklık en fazla 4 cm 3. Silinme en fazla %80 4. Amniotik membranlar intakt olmalıdır |
|--|

Fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid uygulanan, zarların intakt olmadığı bazı durumlarda, kısa süreli tokoliz uygulanabilir(94). Bununla birlikte, yukarıdaki kriterlere uygun olsa da tokolizin kontrendike olduğu durumlar vardır. Gerek maternal, gerekse fetal açıdan tokolizin kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.7: Tokoliz kontrendikasyonları.

Maternal <ul style="list-style-type: none"> • Şiddetli hipertansif hastalıklar • Pulmoner veya kardiyak hastalık • Nedeni bilinmeyen vajinal kanama
Fetal <ul style="list-style-type: none"> • Ölü fetus • Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali • Fetal distres • Şiddetli intrauterin büyüme kısıtlılığı • Koryoamnionit • Ablasyo plasenta • Polihidramnios, oligohidramnios

Tokoliz kararı verildikten sonra uygun ilacı seçmek gerekir. Tokolitik etkili çok sayıda ajan vardır. Bu ajanlar Tablo 2.8’de verilmiştir.

Tablo 2.8: Tokolitik ajanlar.

- Beta adrenerjik reseptör agonistleri
- Kalsiyum kanal blokörleri
- Magnezyum sülfat
- Prostaglandin sentez inhibitörleri
- Progesteron
- Nitrik oksid salgılatıcı ilaçlar
- Oksitosin reseptör antagonistleri

Beta (β) Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Preterm eylemde kullanılan ajanlar ritodrin, terbutalin, hexaprenalin, salbutamol, isoxupurine, orciprenaline, fenoteral’dir. Bu ilaçlar β_2 adrenerjik etkileri güçlendirilmiş epinefrin türevleridir. Dolayısıyla bu ilaçların kullanımı sırasında β_1 adrenerjik etkiler de gözlenir. Türkiye’de bu gruptan ritodrin kullanılmaktadır.

Etki mekanizması: Myometrial hücrenin dış yüzeyinde bulunan reseptörüne bağlanınca adenilat siklazı aktive ederek hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Artan cAMP protein kinazı aktive ederek hücre içi serbest kalsiyumu düşürür ve myometrial kontraktilite azalır(95).

İntravenöz (IV), intramuskuler (IM), subkutan (SC), oral yolla kullanılabilir. Ritodrin ya değişmeden, ya da karaciğerde sülfat veya glukronidle konjuge edildikten sonra idrarla atılır.

Her hastada uygulanabilecek standart bir dozaj olmadığından, verilecek doz hastaya göre belirlenir.

β agonistlerle sürekli tedavi verildiğinde, myometriumdaki β reseptörlerin sayısının azaldığı gözlenmiştir. Buna *down regülasyon* denir. Yapılan bir çalışmada 24 saat sürekli IV tedavi verilen gebe koyunlarda, bu süre sonunda tokolitik etkinin azaldığı ve bunun *down regülasyonla* birlikte olduğu gösterilmiştir(96). Oysa aralıklı infüzyon uygulandığında *down regülasyon* saptanmamıştır(97).

Preterm eylemde ritodrin kullanımı ile perinatal mortalite, doğum ağırlığı, gebeliğin terme kadar uzatılması üzerine olumlu etkiler saptanmamıştır. Ancak doğumu 48 saat kadar geciktirdiği ispatlanmıştır(98, 99, 100). Bu süre uygulanan steroidin etkisini gösterebilmesi ve gebenin, yenidoğan şartlarının daha iyi olduğu bir merkeze yönlendirilmesi için yeterlidir.

Ritodrin ile tedaviye 50µgr/dk şeklinde başlanır ve uterin kontraksiyonlar durana dek her 15 dakikada bir 50µgr arttırılır. Maksimal doz 350µgr/dk'dır. Gebenin nabızı 130/dk'ya ulaşmışsa veya diastolik basınç 50-60 mm-Hg altına düşmüşse ilaç dozu arttırılmamalıdır. Kontraksiyonlar durduktan sonra tedavi süresi değişken olmakla birlikte genelde 12-24 saattir. IV infüzyon kesilmeden 30 dakika önce oral tedaviye başlanmalıdır. Oral tedavide iki saatte bir 10mg veya 3-4 saatte bir 20mg verilebilir, günlük maksimum doz 120mg'dır.

IV infüzyon sonrası oral ritodrin alan ve almayan grupları karşılaştıran bir çalışmada doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan preterm eylem, yenidoğan ağırlığı, neonatal morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(101).

Yan etkiler, diğer organlarda bulunan β reseptörlerin uyarılması sonucu oluşur. Kardiyovasküler sistem üzerine etki ederek kardiyak output ve nabız basıncını arttırırlar. Periferik vasküler direnci, diastolik kan basıncını düşürürler(95).

β uyarı ile kan şekeri, insülin, laktat, serbest yağ asitleri düzeyi yükselir. Bu nedenle diyabetik gebelerde ilk tercih edilecek ajan değildir. Ancak kullanılacaksa kan şekeri yakın takip edilmelidir(91, 92).

Tedavinin başlangıcında hipokalemi olabilir ancak 24 saat içinde normale döner(21).

Plazma renin ve vazopressin düzeyleri yükselerek sodyum ve su retansiyonu gelişebilir(95, 102, 103). Pulmoner ödem sık olarak izlenirse de oluştuğunda yaşamı tehdit eder. Genellikle tedavinin 30-60.saatlerinde oluşur. Plazma volümünün arttığı ikiz gebelikler, hemoglobin < 9gr/dl olması, nabzın > 130/dk olması ve iatrojenik sıvı yüklenmesi bu riski arttırır. Bu nedenle akciğer sesleri ve aldığı çıkardığı yakın takip edilmelidir(48).

Tedavi sırasında taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı, bulantı-kusma, anksiyete sık izlenir(102).

Ritodrin plasentadan geçerek fetal taşikardiye sebep olur. Ayrıca hipoglisemi, hiperinsülinemi, hipokalemi, interventriküler septum kalınlaşması gibi kötü fetal sonuçlara sebep olabilir(95, 102)

Ritodrin kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar, hipertiroidi ve kontrolsüz diyabette kontrendikedir.

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Düz kasların kasılması hücre içindeki serbest kalsiyum miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Bu sınıftaki ilaçlar, ekstrasellüler kalsiyumun, hücre membranında bulunan kanallardan geçişini bloke ederek kontraksiyonları durdururlar. Sık kullanılan ajanlar nifedipin, nicardipin, nitrendipin'dir. Arterioller de düz kaslardan oluşmaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri aynı mekanizma sebebiyle hipertansiyon ve koroner kalp hastalıklarında da kullanılmaktadır.

Oral alımda %90, dil altı uygulamada %100 emilir. Oral alımda etki 20 dakikada, dil altı alımda 3-5 dakikada başlar(104). Karaciğerde metabolize edildikten sonra temel atılım şekli böbrekler yoluylaadır.

İlacın farklı uygulama protokolleri vardır. Kliniğimizde kullanılan protokol 10mg oral, 10mg sublingual verildikten sonra ilk gün 4x20 mg, ikinci gün 3x20 mg, üçüncü gün 4x10 mg şeklindedir.

Sıklıkla görülen yan etkiler flushing ve başağrısıdır. Taşikardi, hipotansiyon daha az sıklıkta görülür.

1994 yılında nifedipin ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiş ve nifedipinin tokolitik etkisi en az ritodrin kadar veya ritodrinde güçlü bulunmuştur. Bununla birlikte fetus üzerine olumsuz etkiler izlenmediği gibi, maternal yan etkilere ritodrinde daha sık rastlanmıştır(84).

Nifedipin sadece myometriumu değil, uterin damarları ve sistemik damarları da etkiler. Sistemik vasküler rezistanstaki bu düşüş uteroplasental dolaşımda azalma ile sonuçlanabilir. Bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır(84).

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) ve nifedipin kombine edildiğinde $MgSO_4$ 'ın nöromusküler blokaj yapıcı etkisi artar, bu durumda kardiyak ve pulmoner fonksiyonlar bozulabilir(84).

Preterm doğum tehditi sonrası, nifedipin ile idame tedavisi verilen ve verilmeyen grup arasında preterm doğum sıklığında fark saptanmamıştır(105).

$MgSO_4$

Preeklampsi ve eklampside konvülsyonları engellemek amacıyla kullanılır. Santral depresif etkisi ile asetilkolin salınımını ve sinir ucunun bu maddeye olan duyarlılığını azaltır.

Preterm eylemde kontraksiyonları durdurucu etkisi şu şekilde açıklanmaktadır:

- Adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır ve bu intrasellüler kalsiyumu azaltır.
- Kalsiyumun kompetitif antagonistidir. Yüksek düzeylerde, hücre yüzeyinde bulunan kalsiyum reseptörlerini bloke eder.

Preterm eylemde, 4-6 gram $MgSO_4$ 20 dakikada IV yükleme dozunu takiben 1-4 gr/saat gidecek şekilde idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde etkin doza ulaşmak için her 30 dakikada bir 0.5 gr'lık artışlar yapılarak kontraksiyonlar değerlendirilir(106). Genellikle kontraksiyonlar durduktan sonra 12-24 saat tedaviye devam edilir, takiben IV tedavi kesilir.

Potent bir periferik vazodilatör olduğu için terleme, flushing yapar. Ayrıca çarpıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, ağız kuruluğu yapabilir(102, 107).

$MgSO_4$ 'ın terapötik aralığı dardır. Kan düzeyi 5.5-7.5 $\mu Eq/L$ iken kontraksiyonları inhibe edici özelliği vardır. 6-12 $\mu Eq/L$ 'de elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri; 10 $\mu Eq/L$ 'de hiporefleksi, derin tendon refleksi kaybı; 15 $\mu Eq/L$ 'de solunum depresyonu; 25 $\mu Eq/L$ üzeri değerlerde kardiyak arrest gelişir. Tüm bunlara ek olarak akut pulmoner ödem, nefes darlığı, göğüs ağrısı da bildirilmiştir(108).

$MgSO_4$ 'ın atılımı idrarla olmaktadır. İdrar çıkarımında problem olduğunda toksik dozlara ulaşabilir. Tedavi alan hastalarda idrar çıkarımı, derin tendon refleksleri, solunum sayısı yakın takip edilmelidir.

Plasentadan geçer ve yeni doğanda hiporefleksi, solunum depresyonu, zayıf emme gibi problemlere yol açar(108).

MgSO₄ ile tedavi böbrek yetmezliği, tam kalp bloğu, myastenia gravis, geçirilmiş myokard infarktüsü olgularında kontrendikedir(107).

Prostaglandin Sentez İnhibitörleri

Prostaglandinler *gap junction*'ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar, servikal olgunlaşmayı sağlarlar. İndometazin, salisilik asit, sulindak, naproksen, fenoprofen gibi birçok ajan siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engeller. Bu amaçla en çok kullanılan ajan indometazindir.

100 mg rektal yükleme dozunu takiben 4x25 mg oral olacak şekilde total 300 mg indometazin 48 saatte verilir.

Ciddi fetal yan etkileri mevcuttur.

- Duktus arteriozusun erken kapanması ve buna bağlı olarak pulmoner hipertansiyon. Bu komplikasyon daha çok terme yakın gebeliklerde oluştuğu için 34. haftadan sonra indometazin tercih edilmemelidir(95).
- Fetal idrar çıkışının azalmasına bağlı olarak oligohidroamnios
- NEC
- İVH

Maternal yan etki olarak kanama zamanında uzama ve postpartum kanama sayılabilir.

Literatürde indometazin ile β agonistleri karşılaştıran tüm randomize çalışmalar gözden geçirildiğinde, doğumu 48 saat geciktirebilmek konusunda indometazin daha üstün bulunmuştur(84). Ancak artmış neonatal morbidite ilişkisi ispatlandığından ilk tercih edilecek tokolitik ajan değildir.

Progesteron

Preterm eylem için yüksek riskli gebelere uygulanan 17 α hidroksiprogesteron kaproat ile gebelik süresinin uzadığı ve perinatal mortalite oranının düştüğü gösterilmiştir(109). Yine aynı ajanın proflaktik kullanımını değerlendiren bir meta analizde preterm doğumları belirgin şekilde azalttığı bulunsada(110), aksi yönde görüş bildiren yayınlar da mevcuttur(111, 112).

Nitrik Oksid Salgılatıcı İlaçlar

Nitrik oksid damarlarda, barsakta ve uterusu etki gösteren güçlü, endojen bir düz kas gevşetici'dir. Bu gruptaki örnek ajan nitrogliserindir.

IV nitrogliserin ve MgSO₄'ın tokolitik etkilerini karşılaştıran bir çalışmada iki ilaç arasında bir fark saptanmamıştır. Nitrogliserin alan 15 kadının 3'ünde ciddi hipotansiyon gelişmiştir(84). Transdermal gliseril trinitrat ile IV ritodrin'i karşılaştıran bir başka çalışmada ise preterm doğumun engellenmesi konusunda gliseril trinitratın genel anlamda bir üstünlüğü saptanmamıştır(84).

Oksitosin Reseptör Antagonistleri

Bu gruptaki ilaç atosiban'dır. Bir oksitosin analogu olan atosiban, oksitosine bağlı uterus kontraksiyonlarını inhibe eden, kompetitif oksitosin – vazopressin reseptör antagonistidir.

IV atosiban veya plasebo verilen, 501 kadın üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları yakın geçmişte açıklanmıştır. Atosiban verilen grupta daha fazla fetus ve bebek ölümünün görülmesi, bu maddenin güvenli oluşu konusunda endişeleri de beraberinde getirmiştir. Preterm eylemde kullanımı için Food and Drug Association (FDA) onay vermemiştir(84).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif kohort çalışmanın amacı, preterm eylem semptomları ile başvuran 24-37 haftalık gebelik olgularında, servikovajinal sıvıda fFN ve phIGFBP-1 pozitifliğinin 34. ve 37. haftadan daha önce ve 7, 14, 21 günden daha kısa süre içinde gerçekleşen doğumları öngörmedeki değerini saptamaktır.

Çalışma Ocak 2004 – Temmuz 2006 tarihleri arasında, Hastane Etik Kurulunun 31.10.2006 tarih ve 18 nolu kararı ile, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı yoğun bakımında yürütüldü. SAT'a göre 24– 37. gebelik haftaları arasında olan; karında toplanma, kasık ağrısı, bel ağrısı şikayeti ile müracaat eden gebeler önce non-stres test (NST) odasında yoğun bakım görevli doktoru tarafından tokodinamometre ile monitörize edildi. Bir saat içinde ≥ 6 uterin kontraksiyon tesbit edilen gebeler çalışmaya alındı. Gebelere testler hakkında bilgi verilerek onam formu okutuldu, çalışmaya katılmaları için rızaları alındı. Anamnez ve vital bulguların değerlendirilmesini takiben gebeler jinekolojik masaya alındı.

Örnek alımından önceki 24 saat içinde cinsel ilişki öyküsü olanlar; vajinal dezenfektan, krem, fitil gibi topikal tedavi kullananlar; 4 cm'den fazla servikal açıklığı olanlar; herhangi bir nedenle öncesinde tokoliz ve/veya antibiyotik kullanan olgular; ablasyo plasenta, plasenta previa veya orta veya ağır vajinal kanaması olan olgular; erken membran rüptürü tanısı olanlar; preeklampsi ve diğer gebeliğe bağlı hipertansif hastalığı olan olgular; aktif vajinal enfeksiyonu bulunanlar ile test konusunda bilgilendirilmesi sonucunda, çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 68 kadın çalışmaya alındı. Serviksin elle manipülasyonu, yanlış pozitif sonuçlara öncülük edeceğinden önce steril spekulum muayenesi yapıldı. EMR, nitrazin kağıdı testi, spekulum muayenesinde vajende göllenen berrak sıvının görülmemesi, hasta öyküsü değerlendirmesi ve gerek duyulduğunda transabdominal ultrason ile ekarte edildi.

fFN tesbiti için QuikCheck fFN[®] kiti (*Adeza Biomedical Corporation, Sunnyvale, USA*) kullanıldı. Bu kitin içinde bir steril swab çubuğu, bir dipstick cihazı (sabitleştirilmiş fare monoklonal anti-fetal fibronektin antikor, insan fibronektin ve keçi poliklonal anti-fibronektin antikor-gold konjüгатlı membranlar

içerir), bir ekstraksiyon tamponlu tüp (protein matriks ve tampon içeren polipropilen tüptür) bulunmaktadır. Bu yöntem, monoklonal antikor teknolojisine dayanmaktadır. Katı faz immunogold analizdir. Bu analiz sadece servikovajinal salgılarda fetal fibronektinin kalitatif tespiti için kullanılmaktadır. Posterior fornixten elde edilen numuneler, bir dipstick ekstraksiyon tamponuna yerleştirilir. Ekstraksiyon tamponu, dipstick'in yukarısına doğru hareket etmekte; poliklonal antikor-kolloidal gold konjüгат tekrar asılı duruma geçmektedir. Örnekte fetal fibronektin mevcut ise, anti-insan fibronektin kolloidal gold konjüгатına bağlanacaktır. Bu kompleks, kapiller hareketle fetal fibronektine özgü sabitleştirilmiş monoklonal antikor içeren bir membran boyunca ilerlemektedir. Ardından, fetal fibronektin-antifibronektin gold kompleksi sabitleştirilmiş anti-fetal fibronektin antikoruna görünür bir bant oluşturacak şekilde bağlanmaktadır. Çalışmamızda fFN kiti şu şekilde kullanıldı: Steril spekulum muayenesi esnasında, servikovajinal salgıları emebilmek için vajinanın posterior fornix kısmında dakron swab 10 saniye kadar hafifçe döndürüldü. Swabın çekilmesi sonrası dakron uç, içinde tampon çözelti bulunan test tüpünün içine yerleştirildi. 10-15 saniye kadar tamponun içinde kuvvetli bir şekilde karıştırıldı. Takiben dipstick tampon solüsyonu içine sokularak 10 dakika bekletildi. Ekstraksiyon tamponlu tüp, test boyunca, dik konumda tutuldu. Dipstick daha sonra çıkartılarak, 10 dakika içinde, kontrol bandının altında ikinci bir çizginin oluşup oluşmadığı değerlendirildi. Eğer 10 dakikalık süre içinde sadece kontrol bandı oluştuysa, dipstick kesin sonuç için 20 dakika daha dışarıda bekletildi ve öyle yorumlandı. Dipstick'in üst tarafında oluşan tek çizgi kontrol bandı idi, ve sadece bu bandın izlendiği olgularda test negatif olarak değerlendirildi. Kontrol bandının altında oluşacak olan ikinci band, test bandıydı. Çok açık renkte test bantları da dahil olmak üzere, iki bandın da izlendiği olgularda test pozitif olarak değerlendirildi. Dipstick'te pozitif sonuçlar, örnek ekstresinde fFN konsantrasyonunun, 50 ng/ml olan eşik değeri aştığını gösterir. Bu nedenle çalışmada test için eşik değer 50 ng/ml olarak belirlendi.

phIGFBP-1 tesbiti için actimTM PARTUS (*Medix Biochemica, Kauniainen, Finland*) test kiti kullanıldı. Desidüadan salgılanan phIGFBP-1'i saptayan monoklonal antikor esasına dayanan, immünokromatografik, kalitatif bir yöntemdir. Mavi lateks partiküle bağlı bu 2 antikordan biri sıvıya geçiş sırasında phIGFBP-1

(eğer örnekte varsa) ile reaksiyona girdiğinde oluşan antikor-IGFBP kompleksi taşıyıcı bir membranda immobilize bir antikor tarafından tutulmaktadır. Seminal sıvı, sperm veya idrardan etkilenmemektedir. Yukarıda anlatılan test gibi, hızlı ve kesin sonuçlar verebildiği belirtilmektedir. Bu kitin içinde bir adet steril swab, bir adet dipstick cihazı, bir adet ekstraksiyon tamponlu tüp (Na-fosfat, NaCl, EDTA, Tween-20, bovine serum albümini, aprotinin ve proclin 300) bulunmaktadır. Çalışmamızda phIGFBP-1 kiti şu şekilde kullanıldı: Dacron swab ile posterior forniksten servikovajinal sekresyon numunesi elde edildi. Takiben swab tampon solüsyonuna batırılarak 10-15 saniye karıştırıldı. Ardından dipstick, servikovajinal sekresyonla karışmış solüsyonda 20 - 40 saniye kadar tutuldu ve çıkarılarak temiz bir yüzeyde yatay pozisyonda 5 dakika beklendi. Dipstick'in üst tarafında oluşan tek çizgi kontrol bandı idi, ve sadece bu bandın izlendiği olgularda test negatif olarak değerlendirildi. Kontrol bandının altında oluşacak olan ikinci band, test bandıydı. İki bandın da izlendiği olgularda test pozitif olarak değerlendirildi. Dipstick'te pozitif sonuçlar, örnek ekstresinde phIGFBP-1 konsantrasyonunun, 30 µg/l olan eşik değeri aştığını gösterir. Bu nedenle çalışmada test için eşik değer 30 µg/l olarak belirlendi.

FN ve phIGFBP-1 için örnekleme işlemi bittikten sonra dijital muayene ile, *Bishop* skoru (servikte açılma, silinme, kıvam, pozisyon ve gelen kısmın seviyesi, her parametre için 0-2 arası puan) değerlendirildi. Tüm olgulara 500 cc %0,9 SF ile hidrasyon ve diazepam 5 mg/im (*Diazem[®] ampul 10 mg – Deva, Türkiye*) veya fenobarbital 100 mg/oral (*Luminal[®] tablet 100 mg–Bayer, Türkiye*) kullanılarak sedasyon yapıldı. Bu yaklaşımla kontraksiyonları durmayan olgulara ritodrin HCl (*Pre-Par[®] ampul 50mg/5ml – Eczacıbaşı, Türkiye*), magnesium sulfat (*Magnezyum Sülfat[®] ampul 1.5 gram/10ml – Biofarma, Türkiye*), nifedipine (*Nidilat[®] kapsül 10 mg – Sanofi-Synthelabo, Türkiye*) veya indometazin (*Endol[®] kapsül 25mg, Endol[®] supozituar 100mg – Deva, Türkiye*) tedavileri, standart dozlarda başlandı.

Akciğer matürasyonu için, 24-34 gebelik haftasında olan olgulara betametazon (*Celestone[®] ampul 3mg/1ml – Schering, Türkiye*) 24 saat ara ile ikişer ampul (12mg) intramuskuler olarak uygulandı.

Klinik koryoamnionit tanısı (113), 37.8 °C üzerinde olan ateşe ilave olarak aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığında konuldu. Uterin

hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, maternal lökositoz (>15000 hücre/ mm^3), maternal taşikardi (>100 atım/dakika) ve fetal taşikardi (>160 atım/dakika). Doğumdan sonra plasenta, koryoamnionit varlığı açısından değerlendirme için patolojiye gönderildi. Salafia ve ark.(114) akut intrauterin inflamasyon kriterleri olarak, koryonik yüzeyde ve amniyotik membranda, birden fazla alanda en az 10 nötrofil izlenmesi veya subkoryonik fibrinde yaygın inflamasyon görülmesi veya plasental yataktaki konnektif dokuda yaygın nötrofil infiltrasyonu bulunması gerektiğini bildirmişlerdir.

İstatistiksel yöntem

Doğum sonu gerekli bilgiler kaydedilerek mevcut veriler SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programına girildi. fFN ve phIGFBP-1 pozitifliğinin veya negatifliğinin, demografik özellikler, klinik özellikler ve yenidoğan özellikleri açısından karşılaştırması yapıldı. Parametrik dağılım gösteren ve göstermeyen veri değerleri, Student's *t* testi, Mann-Whitney *U* testi, Pearson ki-kare veya Yates düzeltmesi, Fisher's exact ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi.

fFN ve phIGFBP-1 pozitifliğinin <7 gün, <14 gün, <21 gün, <34 hafta, <37 hafta, <1500 gram, <2500 gram doğumları öngörü gücü, sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri, pozitif (LR +) ve negatif likelihood (LR -) oranları hesaplandı. Kaplan-Meier yaşam analizi ile her iki testin sonuçları açısından log-rank analizi yapılarak değerlendirme yapıldı. Eğri altında kalan alan (AUC) her test için belirlendi. LR- ve LR + oranları sırasıyla, Bayes teorimine göre, sensitivite/1-spesifisite ve 1-sensitivite/spesifisite formülleri ile hesaplandı. Bu hesaplamalar için Medcalc 8.2 (*Medcalc software, Broekstraat 52 B-9030 Marlakerke, Belgium*) programı kullanıldı. Kullanılan testlerin tanı gücü ($1-\beta$, power) için Minitab programı (*MINITAB® Release 14.1, Inc, USA*) kullanılarak, two proportion t test ile değerlendirildi. Anlamlı eşik değerleri için ROC (receiver operating curve) eğrileri Medcalc 8.2 programında çizildi. İki test arasındaki uyumluluk ise kappa (κ) analizi ile hesaplandı. Parametrik veriler, ortalama \pm SEM (standart error of mean) olarak verildi. <7 gün, <14 gün, <21 gün, <34 hafta, <37 hafta altı doğumlar için: yaş, VKİ, çoğul gebelik, preterm doğum öyküsü, Bishop skoru, servikal açıklık, silinme, tokolitik ajan kullanımı, steroid kullanımı, antibiyotik kullanımı, histolojik koryoamnionit varlığı, fFN pozitifliği, phIGFBP-1 pozitifliği,

fFN ve pIGFBP-1 pozitifliğinin etkinliği açısından univaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm testler çift yönlü olup, p değerinin <0.05 olması istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 900 doğum gerçekleşmiş olup, bu doğumlar içinde 194 olgu, preterm eylem tanısı almıştır (%21.5). Çalışma kriterlerine uygun bulunan 68 gebe kadın, çalışmaya katılma onam formunu doldurduktan sonra, değerlendirmeye alınmıştır. Bir gebe doğumunu başka bir merkezde yaptığı için doğum sonu bilgilerine ulaşamadı. Toplam 13 çoğul gebelik vardı. Gebelerin hiçbirinde klinik koryoamniyonit yoktu. Gebelerin obstetrik ve demografik bilgileri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Gebelerin obstetrik ve demografik özellikleri.

Demografik Özellikler	n	%
Parite		
• Primipar	36	52.9
• Multipar	32	47.1
Preterm doğum öyküsü	12	17.6
Müracat anında ortalama gebelik haftası	33.5 ± 3.08	-
Doğum anında ortalama gebelik haftası	35.8 ± 2.92	-
Yaş <20 veya >40	2	2.9
Hb < 10gr/dl	8	11.8
Çoğul gebelik	13	19.1
YÜT ile oluşan gebelik	10	14.7
Abortus öyküsü	22	32.4
VKİ < 20 (kg/m ²)	3	4.4

Tablo 4.2’de izlendiği gibi, gebeler yaş, vücut kitle indeksi (VKİ, kg/m²), gravida, parite, abortus sayısı (AS), önceki preterm doğum haftaları (PDH), hemoglobin (Hb) düzeyi, müracat anındaki gebelik haftaları (GH) açısından fFN pozitif olanlar ile negatif olanlar ve pHIGFBP-1 pozitif olanlar ile negatif olanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.2: fFN ve pIGFBP-1'e göre doğum öncesi özelliklerin karşılaştırılması.

	fFN			pIGFBP-1		
	(+)	(-)	p değeri	(+)	(-)	p değeri
Yaş (Yıl)	28.5 ± 5.5	28.3 ± 4.3	>0.05	28.4 ± 4.6	28.4 ± 5.2	>0.05
VKİ (kg/m ²)	25.8 ± 4.2	26.7 ± 4.2	>0.05	25.1 ± 3.5	26.9 ± 4.4	>0.05
Gravida (n)	2.1 ± 1.2	2.2 ± 1.4	>0.05	2.1 ± 1.3	2.2 ± 1.3	>0.05
Parite (n)	0.69 ± 0.7	0.69 ± 0.2	>0.05	0.76 ± 0.8	0.65 ± 1.0	>0.05
AS (n)	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.5	>0.05	1.8 ± 0.8	1.53 ± 0.5	>0.05
PDH (hafta)	31,1± 4.5	34.6 ± 1.3	>0.05	30.6 ± 5.2	33.5 ± 2.8	>0.05
Hb (gr/dl)	11.2 ± 1,1	11.3 ± 1.0	>0.05	11.2 ± 1.1	11.3 ± 1.0	>0.05
GH (hafta)	33.3 ± 3.4	33.7 ± 2.6	>0.05	33.4 ± 3.6	33.5 ± 2.7	>0.05

Tablo 4.3'te görüldüğü üzere, hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında, *Bishop* skoru, pozitif test sonucu olanlarda anlamlı olarak yüksekti (fFN için 3.4 ± 2.1 vs 2.5 ± 2.0 , $p=0.04$; pIGFBP-1 için 3.8 ± 2.1 vs 2.5 ± 2.0 , $p=0.015$), doğum haftası (DH) anlamlı olarak düşüktü (fFN için 34.9 ± 3.1 vs 36.8 ± 2.2 , $p=0.002$; pIGFBP-1 için 34.6 ± 3.2 vs 36.6 ± 2.4 , $p=0.001$). Servikal açıklık ve silinme değerlendirildiğinde fFN ile belirgin bir fark saptanmazken, IGFBP-1 pozitif olan olgularda anlamlı yükseklik saptandı (servikal açıklık için 2.1 ± 1.2 vs 1.4 ± 1.0 , $p=0.018$; silinme için 37.6 ± 18.7 vs 26.6 ± 20.4 , $p=0.024$). Tokoliz süresi (TS) fFN pozitif olanlarda daha kısa (7.1 ± 14.3 vs 10.1 ± 9.8 , $p=0.005$) bulunurken pIGFBP-1 ile bir fark saptanmadı. Doğuma kadar geçen süre her iki grupta da anlamlı olarak kısaydı (fFN için 10.3 ± 16.0 vs 23.2 ± 15.0 , $p=0.003$; pIGFBP-1 için 8.4 ± 16.5 vs 20.6 ± 14.9 , $p=0.003$).

Tablo 4.3: fFN ve pHGFBP-1'e göre klinik özelliklerin karşılaştırılması.

	fFN			pHGFBP-1		
	(+)	(-)	p değeri	(+)	(-)	P değeri
Bishop	3.4 ± 2.1	2.5 ± 2.0	0.04	3.8 ± 2.1	2.5 ± 2.0	0.015
Açıklık (cm)	1.8 ± 1.2	1.4 ± 1.0	>0.05	2.1 ± 1.2	1.4 ± 1.0	0.018
Silinme (%)	32.2±20.5	29.0 ± 20.3	>0.05	37.6 ± 18.7	26.6 ± 20.4	0.024
TS (gün)	7.1 ± 14.3	10.1 ± 9.8	0.005	7.9 ± 17.1	8.9 ± 8.9	>0.05
DH (hafta)	34.9 ± 3.1	36.8 ± 2.2	0.002	34.6 ± 3.2	36.6 ± 2.4	0.001
Süre (gün)	10.3 ± 16.0	23.2 ± 15.0	0.003	8.4 ± 16.5	20.6 ± 14.9	0.003

Tablo 4.4'te yenidoğan özelliklerinin karşılaştırılması görülmektedir. pHGFBP-1 pozitif ve negatif olanlar arasında bir fark bulunmazken, fFN pozitif olanlarda umbilikal arter ve ven pH ve pCO₂ düzeylerinde anlamlı fark bulundu (umbilikal arter pH 7.19 ± 0.15 vs 7.28 ± 0.17, p=0.006; umbilikal ven pH 7.20 ± 0.15 vs 7.28 ± 0.12, p=0.01; umbilikal arter pCO₂ 50.5 ± 16.3 vs 44.1 ± 15.5, p=0.039; umbilikal ven pCO₂ 46.8 ± 15.4 vs 39.4 ± 11.9, p=0.014). 1. ve 5. dakika apgar skorları, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakımında yatış süresi ve ventilatöre bağlı kalış süresi arasında bir fark yoktu.

Tablo 4.4: fFN ve pIGFBP-1'e göre yenidoğan özelliklerinin karşılaştırılması.

	fFN			IGFBP-1		
	(+)	(-)	p değeri	(+)	(-)	p değeri
1.dk A	6.5 ± 2.1	6.9 ± 2.2	>0.05	6.0 ± 2.3	7.1 ± 1.9	>0.05
5.dk A	8.4 ± 1.5	8.6 ± 1.7	>0.05	8.1 ± 1.7	8.7 ± 1.4	>0.05
A pH	7.19 ± 0.15	7.28 ± 0.17	0.006	7.20 ± 0.16	7.25 ± 0.17	>0.05
A pCO ₂	50.5 ± 16.3	44.1 ± 15.5	0.039	48.6 ± 15.1	40.2 ± 12.9	>0.05
V pH	7.20 ± 0.15	7.28 ± 0.12	0.01	7.21 ± 0.15	7.26 ± 0.14	>0.05
V pCO ₂	46.8 ± 15.4	39.4 ± 11.9	0.014	48.6 ± 15.1	40.2 ± 12.9	>0.05
Ağırlık (gram)	2514 ± 716	2796 ± 784	>0.05	2472 ± 722	2804 ± 747	>0.05
YDKS (gün)	4.96 ± 5.9	4.51 ± 6.1	>0.05	5.73 ± 5.8	4.45 ± 6.1	>0.05
VS (gün)	5.31 ± 3.6	6.06 ± 4.6	>0.05	7.2 ± 6.3	5.45 ± 3.6	>0.05

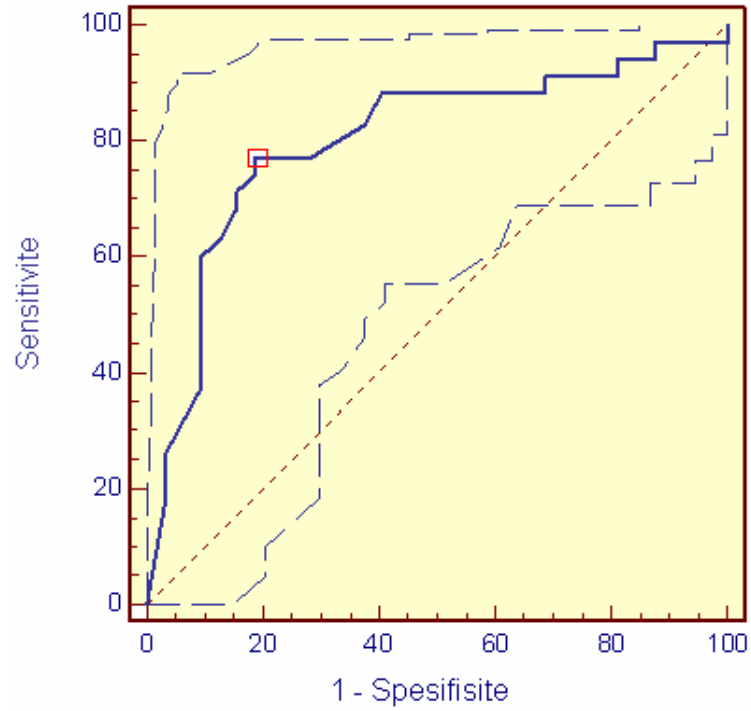
(**1.dk A** :1.dakika Apgar, **5.dk A**: 5.dakika Apgar, **A pH**: umbilikal arter pH, **A pCO₂**: umbilikal arter pCO₂, **V pH**: umbilikal ven pH, **V pCO₂**: umbilikal ven pCO₂, **Ağırlık**: doğum ağırlığı, **YDKS**: yenidoğan yoğun bakımda kalış süresi, **VS**: ventilatöre bağlı kalış süresi)

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi; fFN, 68 kadının 36'sında pozitif, 32'sinde negatifti. phIGFBP-1 ise 25'inde pozitif, 43'ünde negatifti. fFN ve phIGFBP-1 test sonuçları kendi içinde değerlendirildiğinde anamnez özellikleri, tokolitik ya da antibiyotik kullanımı, doğum şekli, cinsiyet, histolojik koryoamnionit, neonatal morbidite ve mortalite açısından belirgin bir fark saptanmadı. Neonatal pnömoni, sarılık, RDS ve NEC neonatal morbidite olarak belirlendi

Tablo 4.5: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların anamnez özellikleri, klinik yaklaşım, plasentanın patolojik tanısı, neonatal özellikler açısından karşılaştırılması.

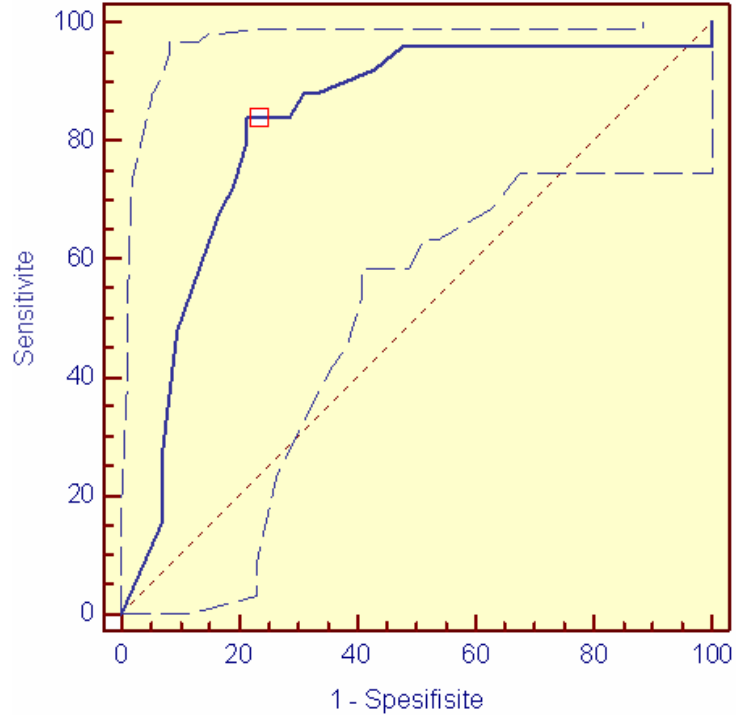
	fFN			phIGFBP-1		
	(+) (n=36)	(-) (n=32)	p değeri	(+) (n=25)	(-) (n=43)	p değeri
Sigara	1	1	>0.05	1	1	>0.05
YÜT	3	7	>0.05	3	7	>0.05
Preterm doğum öyküsü	8	4	>0.05	5	7	>0.05
Abortus öyküsü	10	12	>0.05	5	17	>0.05
Medikal hastalık	4	9	>0.05	3	13	>0.05
Tokolitik kullanımı	34	29	>0.05	23	40	>0.05
Antibiyotik kullanımı	9	7	>0.05	7	9	>0.05
Sezaryen	14	15	>0.05	9	20	>0.05
Vajinal doğum	21	17	>0.05	16	22	>0.05
Erkek bebek	18	15	>0.05	13	20	>0.05
Kız bebek	17	17	>0.05	12	22	>0.05
Histolojik koryoamnionit	11	5	>0.05	8	8	>0.05
Yenidoğanda komplikasyon	17	10	>0.05	12	15	>0.05
Yenidoğanda sepsis	2	3	>0.05	2	3	>0.05
Ventilatör ihtiyacı	15	9	>0.05	11	13	>0.05
Neonatal ölüm	3	1	>0.05	3	1	>0.05

fFN'nin doğuma kadar geçen süreyi tahmin etme gücü, *receiver-operating curve characteristics* (ROC) eğrisinde hesaplandığında eşik değer 11 gün olarak bulundu. Bu eşik değer eğri üzerinde kırmızı kare içine alınarak belirtilmiştir. fFN pozitifliğinde, 11 günden önce doğum için sensitivite %77.1, spesifisite %81.2, PPD %81.8, NPD %76.5 olarak hesaplandı. Şekil 4.1'de fFN ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi görülmektedir. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.80'dir.



Şekil 4.1: fFN ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi.

phIGFBP-1'in doğuma kadar geçen süreyi tahmin etme gücü hesaplandığında eşik değer 8 gün olarak bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde 8 günden önce doğum için sensitivite %84, spesifisite %78.6, PPD %70, NPD %89.2 olarak hesaplandı. Şekil 4.2'de phIGFBP-1 ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi görülmektedir. Eğri üzerinde kırmızı kare içine alınarak belirtilen nokta, istatistiksel olarak anlamlı eşik değeri göstermektedir. AUC 0.83'tür



Şekil 4.2: phIGFBP-1 ile doğuma kadar geçen sürenin ROC eğrisi.

fFN ve phIGFBP-1'in 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü hesaplandı. fFN spesifite bakımından daha iyi sonuçlar verirken, phIGFBP-1 sensitivite açısından fFN'ye göre daha yüksek sonuçlar verdi. Her iki testin birlikte pozitif veya negatif olması durumunda en iyi sonuçlar elde edildi. Tablo 4.6, 4.7 ve 4.8'de detaylar verilmiştir.

Tablo 4.6: fFN'nin 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü.

	<7 gün	<14 gün	<21 gün	<34 hafta	<37 hafta
Sensitivite (%)	68.6	82.9	88.6	57.1	82.9
Spesifisite (%)	84.4	62.5	43.8	69.2	62.5
PPD (%)	82.8	70.7	63.3	66.7	70.7
NPD (%)	71.1	76.9	77.8	60.0	76.9
LR +	4.3 (2.1-9.8)	2.2 (1.4-3.1)	1.5 (1.1-1.9)	1.8 (0.7-4.6)	2.2 (1.4-3.1)
LR -	0.3 (0.2-0.5)	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.09-0.6)	0.6 (0.3-1.2)	0.2 (0.1-0.5)

(Parentez içi değerler, %95 güven aralığını göstermektedir)

Tablo 4.7: pHIGFBP-1'in 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü.

	<7 gün	<14 gün	<21 gün	<34 hafta	<37 hafta
Sensitivite (%)	80.0	92.0	96.0	75.0	96.0
Spesifisite (%)	78.6	57.1	40.5	68.4	59.5
PPD (%)	69.0	56.1	49.0	50.0	58.5
NPD (%)	86.8	92.3	94.4	86.7	96.2
LR +	3.7 (2.1-5.7)	2.1 (1.5-2.4)	1.6 (1.2-1.7)	2.3 (1.0-3.7)	2.3 (1.7-2.5)
LR -	0.2 (0.1-0.4)	0.1 (0.03-0.4)	0.09(0.01-0.4)	0.3 (0.1-0.9)	0.06(0.01-0.3)

(Parentez içi değerler, %95 güven aralığını göstermektedir)

Tablo 4.8: fFN ve pHIGFBP-1'in birlikte değerlendirilmesi durumunda 7, 14, 21 günden önce ve 34, 37 haftadan önce doğumu öngörü gücü.

	<7 gün	<14 gün	<21 gün	<34 hafta	<37 hafta
Sens. (%)	81.0	90.5	95.2	23.8	95.2
Spes. (%)	92.9	71.4	50.0	89.3	71.4
PPD (%)	89.5	70.4	58.8	62.5	71.4
NPD (%)	86.7	90.9	93.3	61.0	95.2
LR +	11.3(3.8-38.7)	3.1 (1.9-4.1)	1.9 (1.3-2.1)	2.2 (0.6-7.9)	3.3 (2.1-3.8)
LR -	0.2(0.1-0.3)	0.1(0.03-0.3)	0.09(0.01-0.4)	0.8 (0.7-1.0)	0.06(0.01-0.3)

(Parentez içi değerler, %95 güven aralığını göstermektedir)

Sens.: sensitivite; **Spes.:** spesifisite

<7gün, <14gün, <21gün, <34hafta, <37hafta altında olacak doğumların yaş, VKİ, çoğul gebelik, preterm doğum öyküsü, *Bishop* skoru, servikal açıklık, silinme, uygulanan tokoliz, steroid, antibiyotik, histolojik koryoamnionit, fFN pozitifliği, phIGFBP-1 pozitifliği, fFN ve phIGFBP-1 pozitifliğinde bu parametrelerden ne kadar etkilendiğini saptamak için univaryant lojistik regresyon analizi yapıldı.

Tablo 4.9'da görüldüğü gibi, 7 günden önce doğumu etkileyen faktörler incelendiğinde, negatif olanlara göre fFN pozitifliği doğum hızını 11.7 kat (%95 CI:3.57–38.78, $p=0.00004$); phIGFBP-1 pozitifliği 14.6 kat (%95CI:4.30–49.99, $p=0.00001$); fFN ve phIGFBP-1 pozitifliği 55.25 kat (%95CI:9.09–335.6, $p=0.00001$) arttırmaktadır. Diğer etkileyen faktörler ise *Bishop* skoru ($p=0.036$) ve servikal açıklıktır ($p=0.034$).

Tablo 4.9: 7 günden önce doğumu etkileyen faktörler.

	7 günden önce doğum		
	Adjusted Odds Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.92	0.83 – 1.02	0.115
VKİ	0.91	0.81 – 1.03	0.157
Çoğul gebelik	0.60	0.16 – 2.22	0.444
Preterm doğum öyküsü	3.23	0.86 – 12.09	0.081
fFN (+)'liği	11.78	3.57 – 38.78	0.00004
phIGFBP-1 (+)'liği	14.66	4.30 – 49.99	0.00001
fFN ve phIGFBP-1 (+)'liği	55.25	9.09 – 335.6	0.00001
<i>Bishop</i> skoru	1.30	1.01 – 1.66	0.036
Servikal açıklık	1.63	1.03 – 2.57	0.034
Servikal silinme	1.02	0.99 – 1.05	0.062
Tokoliz	0.24	0.02 – 2.44	0.229
Steroid	0.61	0.20 – 1.80	0.374
Antibiyotik	0.58	0.17 – 1.94	0.380
Histolojik koryoamnionit	0.82	0.24 – 2.75	0.753

Tablo 4.10'da, 14 günden önce doğumu etkileyen faktörler incelenmiştir. Buradan anlaşılacağı gibi, negatif olanlara göre fFN pozitifliği doğumu 8 kat (%95CI:2.59–25.02,p=0.0003); phIGFBP-1 pozitifliği 15.3 kat (%95CI:3.19–73.61,p=0.001); fFN ve phIGFBP-1 pozitifliği 23.7 kat (%95CI:4.46–126.4,p=0.0002) artırmaktadır.

Tablo 4.10: 14 günden önce doğumu etkileyen faktörler.

	14 günden önce doğum		
	Adjusted Odds Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.96	0.87 – 1.07	0.530
VKİ	1.03	0.92 – 1.16	0.545
Çoğul gebelik	0.86	0.24 – 3.07	0.822
Preterm doğum öyküsü	1.33	0.35 – 4.97	0.668
fFN (+)'liği	8.05	2.59 – 25.02	0.0003
phIGFBP-1 (+)'liği	15.33	3.19 – 73.61	0.001
fFN ve phIGFBP-1 (+)'liği	23.75	4.46 – 126.4	0.0002
Bishop skoru	1.26	0.98 – 1.62	0.068
Servikal açıklık	1.47	0.93 – 2.32	0.097
Servikal silinme	1.02	0.99 – 1.05	0.064
Tokoliz	0.52	0.05 – 5.37	0.589
Steroid	0.69	0.23 – 2.00	0.498
Antibiyotik	2.01	0.56 – 7.17	0.279
Histolojik koryoamniyonit	0.76	0.20 – 2.88	0.693

Tablo 4.11’de izlendiği üzere, 21 günden önce doğumu etkileyen faktörler incelendiğinde, negatif olanlara göre fFN pozitifliği doğumu 6 kat (%95CI:1.72–21.12,p=0.005); phIGFBP-1 pozitifliği 16.3 kat (%95CI:2.01–132.3, p=0.009); fFN ve phIGFBP-1 pozitifliği 20 kat (%95CI:2.35–170,p=0.006) artırmaktadır.

Tablo 4.11: 21 günden önce doğumu etkileyen faktörler.

	21 günden önce doğum		
	Adjusted Odds Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.93	0.83 – 1.04	0.257
VKİ	1.05	0.92 – 1.21	0.402
Çoğul gebelik	0.68	0.17 – 2.62	0.578
Preterm doğum öyküsü	2.05	0.40 – 10.42	0.386
fFN (+)’liği	6.02	1.72 – 21.12	0.005
phIGFBP-1 (+)’liği	16.32	2.01 – 132.3	0.009
fFN ve phIGFBP-1 (+)’liği	20.00	2.35 – 170.0	0.006
Bishop skoru	1.27	0.96 – 1.68	0.092
Servikal açıklık	1.40	0.85 – 2.32	0.183
Servikal silinme	1.02	0.99 – 1.05	0.101
Tokoliz	0.95	0.09 – 9.88	0.971
Steroid	0.56	0.18 – 1.77	0.330
Antibiyotik	2.88	0.58 – 14.32	0.194
Histolojik koryoamniyonit	1.26	0.27 – 5.73	0.761

Tablo 4.12’de, 34 hafta altı doğumları etkileyen faktörler incelenmiştir. Özgeçmişinde preterm doğum öyküsü olanlar olmayanlara göre 4.8 kat (%95CI:1.21–19.76, p=0.026) ve steroid uygulanan gebeler uygulanmayanlara göre 12 kat (%95CI: 2.77–51.88, p=0.001) fazla oranda doğum yapmaktadır. Diğer parametrelerin hiçbiri 34 hafta altı doğuma etki etmemektedir. Bilgiler Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12: 34 haftadan önce doğumu etkileyen faktörler.

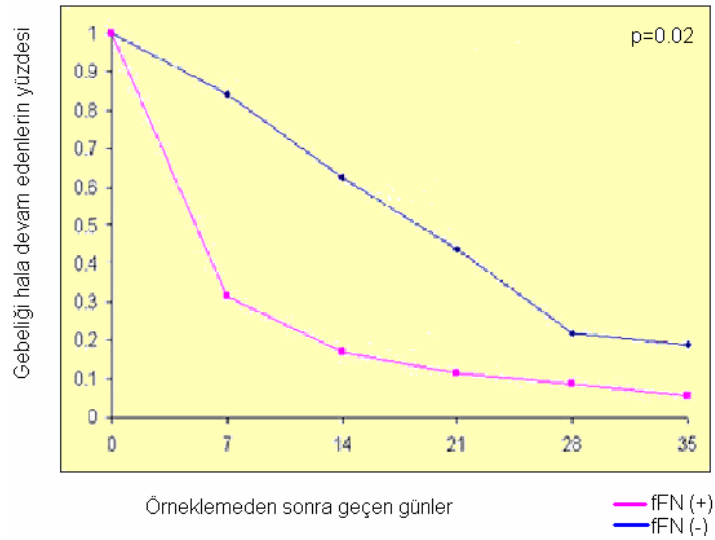
	34 haftadan önce doğum		
	Adjusted Odds Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.97	0.86 – 1.11	0.735
VKİ	1.07	0.93 – 1.24	0.304
Çoğul gebelik	1.70	0.38 – 7.55	0.483
Preterm doğum öyküsü	4.89	1.21 – 19.76	0.026
fFN (+)’liği	2.07	0.55 – 7.69	0.276
phIGFBP-1 (+)’liği	1.89	0.53 – 6.68	0.320
fFN ve phIGFBP-1 (+)’liği	2.60	0.54 – 12.42	0.230
Bishop skoru	1.16	0.87 – 1.55	0.295
Servikal açıklık	1.31	0.76 – 2.55	0.325
Servikal silinme	1.02	0.98 – 1.03	0.235
Steroid	12.0	2.77 – 51.88	0.001
Antibiyotik	3.21	0.84 – 12.23	0.087
Histolojik koryoamniyonit	1.38	0.32 – 5.86	0.655

Tablo 4.13’de, 37 hafta altı doğumları etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Negatif olanlara göre fFN pozitifliği doğumu 8 kat (%95CI:2.59–25.02,p=0.0003); phIGFBP-1 pozitifliği 35.2 kat (%95CI:4.30–286.2, p=0.0008); fFN ve phIGFBP-1 pozitifliği 50 kat (%95 CI:5.70 – 437.6, %95CI; p=0.0004) arttırmaktadır.

Tablo 4.13: 37 haftadan önce doğumu etkileyen faktörler.

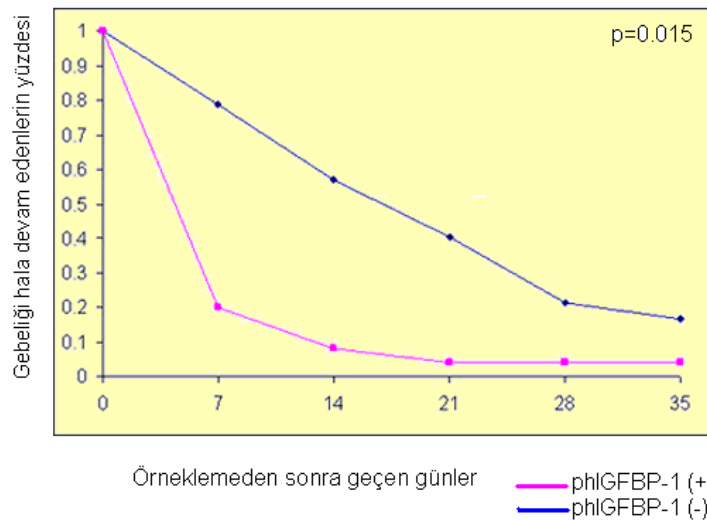
	37 haftadan önce doğum		
	Adjusted Odds Ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.96	0.87 – 1.06	0.498
VKİ	1.03	0.92 – 1.16	0.561
Çoğul gebelik	2.15	0.52 – 8.85	0.286
Preterm doğum öyküsü	3.87	0.77 – 19.34	0.09
fFN (+)'liği	8.05	2.59 – 25.02	0.0003
phIGFBP-1 (+)'liği	35.28	4.30 – 286.2	0.0008
fFN ve phIGFBP-1 (+)'liği	50.0	5.70 – 437.6	0.0004
Bishop skoru	1.22	0.95 – 1.56	0.108
Servikal açıklık	1.55	0.97 – 2.47	0.063
Servikal silinme	1.02	0.99 – 1.04	0.106
Tokoliz	0.99	0.04 – 5.01	0.550
Steroid	2.42	0.75 – 7.76	0.136
Antibiyotik	3.17	0.79 – 12.59	0.101
Histolojik koryoamniyonit	1.77	0.40 – 7.75	0.442

fFN pozitif olguların, birinci hafta sonunda %68.5’i, ikinci hafta sonunda %82.8’i doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %84.4’ünde, ikinci hafta sonunda %62.5’inde gebelik devam etmiştir. Bu grafikteki yüzdelerin farklılıkları Mann-Whitney *U* testi ile karşılaştırıldı, p değeri 0.02 olarak bulundu. Dağılım Şekil 4.3’te detaylı verilmiştir.



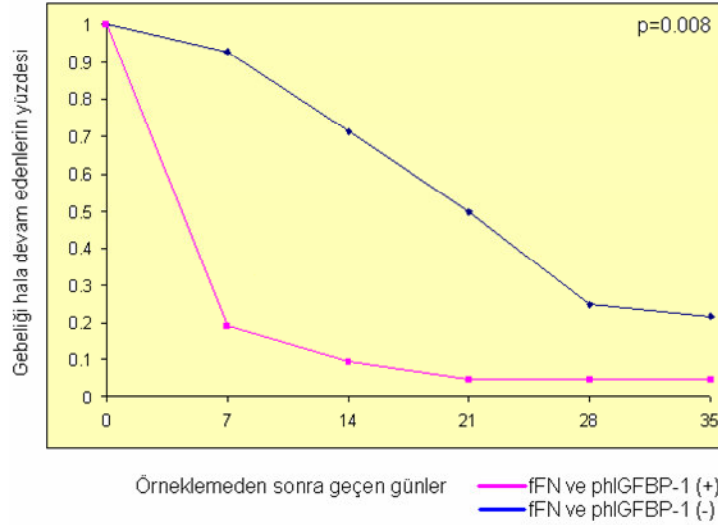
Şekil 4.3: fFN pozitif ve negatif olgularda, haftalara göre gebeliklerin durumu.

phIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80'i, ikinci hafta sonunda %92'si doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %78.6'sında, ikinci hafta sonunda %57.2'inde gebelik devam etmiştir. Bu grafikteki yüzdelerin farklılıkları Mann-Whitney *U* testi ile karşılaştırıldı, p değeri 0.015 olarak bulundu. Dağılım Şekil 4.4'te detaylı verilmiştir.



Şekil 4.4: phIGFBP-1 pozitif ve negatif olgularda haftalara göre gebeliklerin durumu.

fFN ve phIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80.9'u, ikinci hafta sonunda %90.4'ü doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %92.9'unda, ikinci hafta sonunda %61.5'inde gebelik devam etmiştir. Bu grafikteki yüzdelerin farklılıkları Mann-Whitney *U* testi ile karşılaştırıldı, *p* değeri 0.008 olarak bulundu. Dağılım Şekil 4.5'te detaylı verilmiştir.



Şekil 4.5: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olgularda, haftalara göre gebeliklerin durumu.

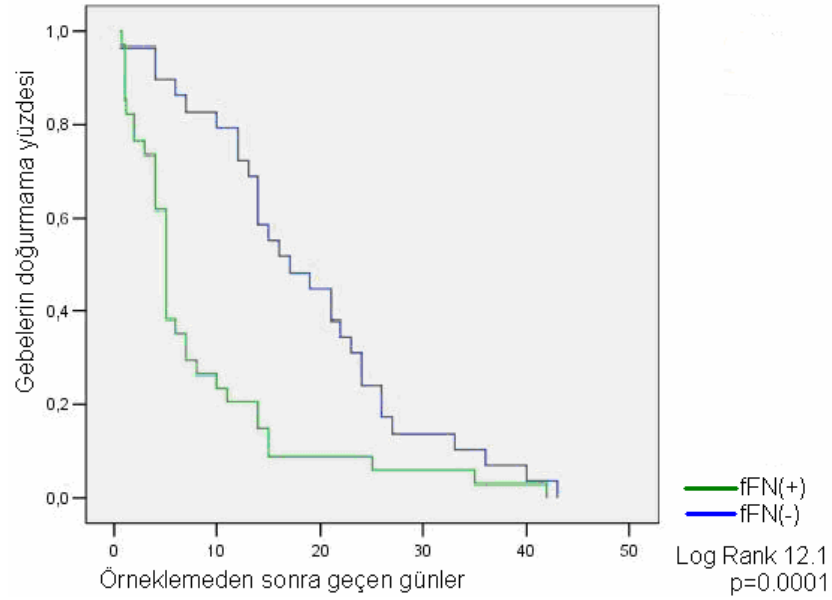
Testler arasındaki uyumluluk kappa analizi ile araştırıldı. Buna göre kappa oranı 0.450, $p < 0.001$ bulundu. İki test arasında önemli derecede uyumluluk vardı. Tablo 4.14'te iki test arasındaki uyumluluk verilmiştir.

Tablo 4.14: İki test arasındaki uyumluluk derecesi (degree of agreement) testi.

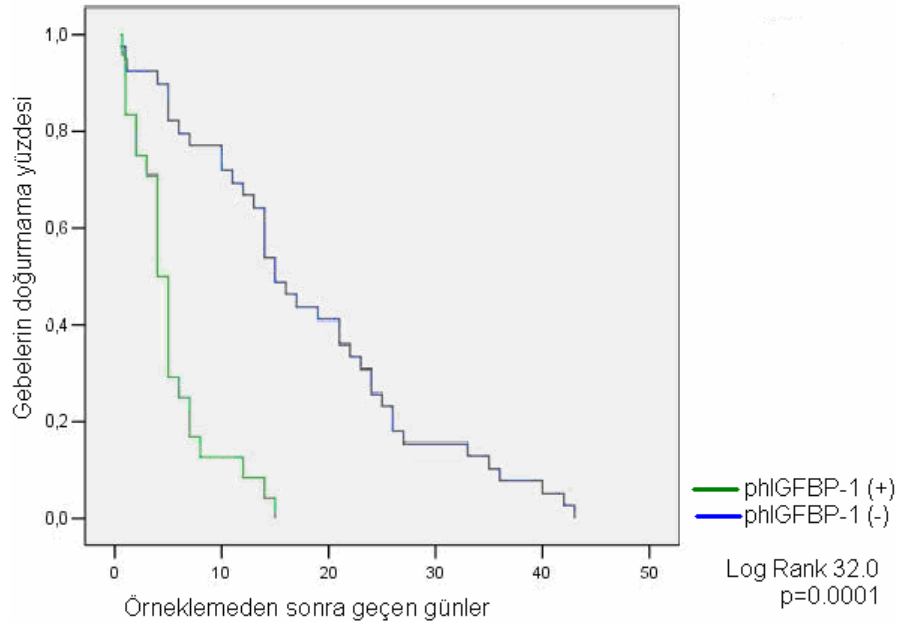
	phIGFBP-1 (-)	phIGFBP-1 (+)	Toplam
fFN (-)	28	4	32
fFN (+)	15	21	36
Toplam	43	25	68

$\kappa = 0.45$

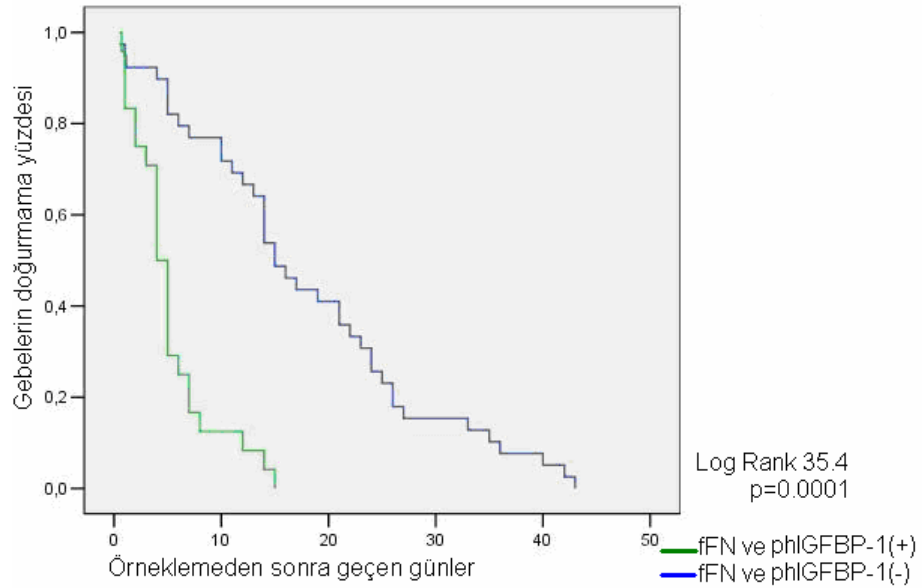
fFN, pHGFBP-1 ve her iki testin kombinasyonunda, pozitif ve negatif olguların zaman içerisinde doğurmama olasılığı *Kaplan-Meier* eğrilerinde gösterilmiştir (Şekil 4.6, 4.7, 4.8). fFN için Log Rank 12.1, $p=0.0001$; pHGFBP-1 için log-rank 32.0, $p=0.0001$; fFN ve pHGFBP-1 kombine edildiğinde log-rank 35.4, $p=0.001$ olarak bulundu.



Şekil 4.6: fFN pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının *Kaplan-Meier* eğrisi.

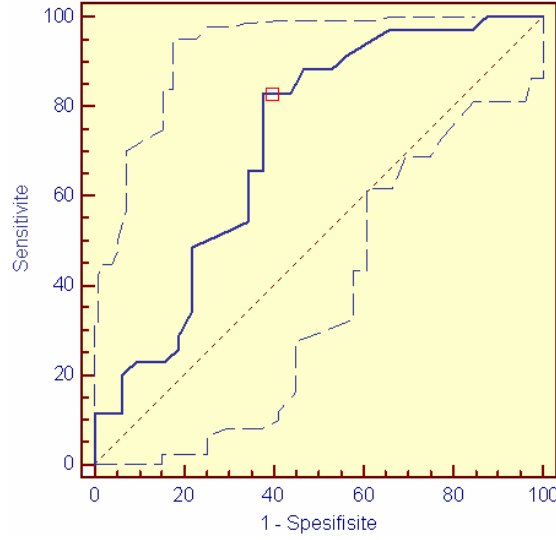


Şekil 4.7: phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının *Kaplan-Meier* eğrisi.



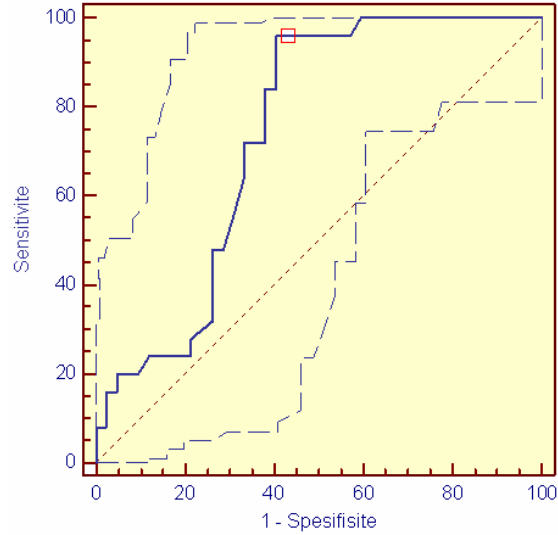
Şekil 4.8: fFN ve phIGFBP-1 pozitif ve negatif olguların, zaman içerisinde doğurmama olasılığının *Kaplan-Meier* eğrisi.

fFN'nin doğum haftasını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 37 hafta olarak bulundu. fFN pozitifliğinde, 37 haftadan önce doğum için sensitivite %82.9, spesifisite %62.5, PPD %70.7, NPD %76.9 olarak hesaplandı. Eşik değer eğri üzerinde kırmızı kare ile işaretlenmiştir. Şekil 4.9'da fFN ile doğum haftasının ROC eğrisi görülmektedir. AUC 0.72'dir



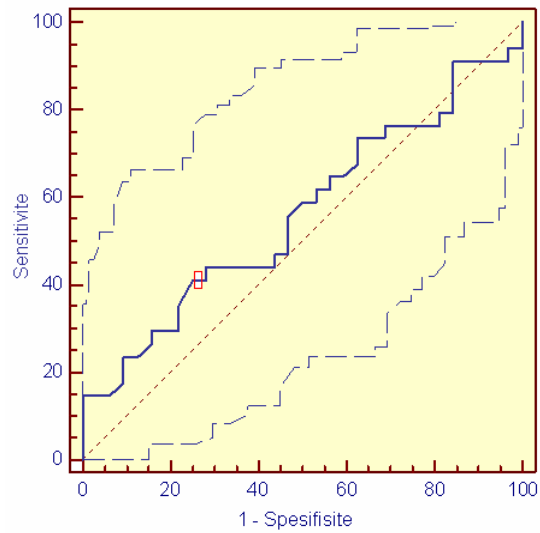
Şekil 4.9: fFN ile doğum haftasının ROC eğrisi.

phIGFBP-1'in doğum haftasını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 37 hafta olarak bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde, 37 haftadan önce doğum için sensitivite %96, spesifisite %59,5, PPD %58,5, NPD %96,2 olarak hesaplandı. Eşik değer eğri üzerinde kırmızı kare ile işaretlenmiştir. Şekil 4.10'da phIGFBP-1 ile doğum haftasının ROC eğrisi görülmektedir. AUC 0.73'tür.



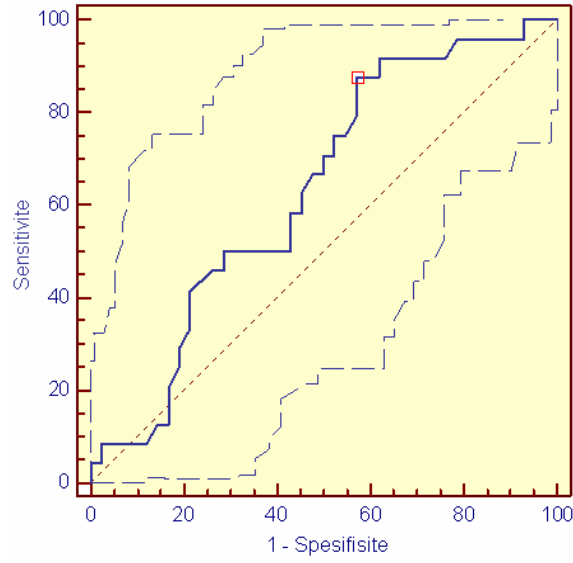
Şekil 4.10: phIGFBP-1 ile doğum haftasının ROC eğrisi.

fFN'nin doğum ağırlığını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 2300 gram olarak bulundu. fFN pozitifliğinde, 2300 gramdan düşük doğumlar için sensitivite %41,2, spesifisite %75, PPD %63,6, NPD %54,5 olarak hesaplandı. Şekil 4.11'de fFN ile doğum ağırlığının ROC eğrisi görülmektedir. Eşik değer eğri üzerinde kırmızı kare ile belirtilmiştir. AUC 0.56'dır.



Şekil 4.11: fFN ile doğum ağırlığının ROC eğrisi.

phIGFBP-1'in doğum ağırlığını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 3030 gram olarak bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde, 3030 gramdan düşük doğumlar için sensitivite %87,5, spesifisite %42,9, PPD %46,7, NPD %85,7 olarak hesaplandı. Şekil 4.12'de phIGFBP-1 ile doğum ağırlığının ROC eğrisi görülmektedir. Eşik değer eğri üzerinde kırmızı kare ile işaretlenmiştir. AUC 0.63'tür.



Şekil 4.12: phIGFBP-1 ile doğum ağırlığının ROC eğrisi.

fFN ve pHIGFBP-1'in 1500 ve 2500 gramdan küçük doğumları öngörü gücü hesaplandı. Her iki testin de sensitivitesi oldukça kötü iken, spesifisite değerleri özellikle 1500 gram altı doğumlarda yüksek saptandı. Tablo 11 ve 12'de detaylar verilmiştir.

Tablo 4.15: fFN'nin düşük doğum ağırlığını öngörü gücü.

	<1500 gram	<2500 gram
Sensitivite (%)	14.7	44.1
Spesifisite (%)	100	59.4
PPD (%)	100	53.6
NPD (%)	52.5	50.0
LR +	∞	1.0 (0.6-1.9)
LR -	0.8 (0.8-0.9)	0.9 (0.6-1.4)

(Parentez içi değerler %95 güven aralığını göstermektedir)

Tablo 4.16: pHIGFBP-1'nin düşük doğum ağırlığını öngörü gücü.

	<1500 gram	<2500 gram
Sensitivite (%)	8.3	50.0
Spesifisite (%)	92.9	61.9
PPD (%)	40.0	42.9
NPD (%)	63.9	68.4
LR +	1.1 (0.2-5.5)	1.3 (0.7-2.2)
LR -	0.9 (0.8-1.0)	0.8 (0.4-1.2)

(Parentez içi değerler %95 güven aralığını göstermektedir)

fFN ve phIGFBP-1 Testlerinin Güç Analizleri

fFN testinin ilk 7, 14 ve 21 gün içindeki doğumu öngörme gücü sırasıyla: 0.99, 0.82 ve 0.88 olarak bulundu. < 34. gebelik haftası ve < 37. gebelik haftaları için doğumu öngörme gücü 0.50 ve 0.98 olarak saptandı.

phIGFBP-1 testinin ilk 7, 14 ve 21 gün içindeki doğumu öngörme gücü sırasıyla: 0.99, 0.92 ve 0.96 olarak bulundu. < 34. gebelik haftası ve < 37. gebelik haftaları için doğumu öngörme gücü 0.78 ve 0.99 olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Literatür verileri incelendiğinde preterm eylem prevalansı yaklaşık %10 civarındadır. Çalışma süresi boyunca 900 doğum gerçekleşmiş olup, bu doğumlar içinde 194 olgu preterm eylem tanısı almıştır (%21.5). Kliniğimizde preterm eylem tanısının bu kadar yüksek olması, üçüncü düzey bir merkez oluşumuza bağlanabilir.

Bu çalışmada fFN ve pHIGFBP-1 testlerinin tek başına ve kombine edildiğinde, semptomatik kadınlardaki <7 gün, <14 gün, <21gün, <34 hafta, <37 hafta altındaki doğumları öngörü gücü araştırıldı.

Çalışmada toplam 68 kadına örnekleme yapıldı, bir gebe doğumunu dış merkezde yaptığı için doğum sonu bilgilerine ulaşılamadı. Örnekleme anındaki gebelik haftası ortalama 33.5 ± 3.08 (22.7-36.7)'di. Doğum anındaki ortalama gebelik haftası 35.8 ± 2.92 (23.4-40.4)'ydi. fFN ve pHIGFBP-1 pozitif ve negatif olgular yaş, VKİ, gravida, parite, abortus sayısı, önceki preterm doğum haftaları, hemoglobin düzeyi, örnekleme anındaki gebelik haftası yönünden karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmada, hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da, *Bishop* skoru, pozitif test sonucu olanlarda anlamlı olarak yüksekti (fFN için 3.4'e karşılık 2.5, $p=0.04$; pHIGFBP-1 için 3.8'e karşılık 2.5 ; $p=0.015$). Servikal açıklık ve silinme değerlendirildiğinde fFN ile belirgin bir fark saptanmazken, pHIGFBP-1 pozitif olan olgularda anlamlı yükseklik saptandı (servikal açıklık için 2.1 ± 1.2 vs 1.4 ± 1.0 , $p=0.018$; silinme için 37.6 ± 18.7 vs 26.6 ± 20.4 , $p=0.024$). Tokoliz süresi fFN pozitif olanlarda daha kısa bulunurken (10.1 güne karşılık 7.1 gün, $p=0.005$), pHIGFBP-1 ile bir fark saptanmadı (8.9 güne karşılık 7.9 gün, $p>0.05$). fFN pozitif olgularda tokolitik tedavinin etkinliği azalmaktaydı.

Chuleannain ve ark.(115), düzenli uterin kontraksiyonlar ile gelen, 34. haftadan önce tekiz gebeliği olan ve fFN (kalitatif test kiti) testi yapılmış 70 kadını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. fFN 20 kadında pozitif, 50 kadında negatif çıkmıştır. 34.haftadan önce 10 (%14.3) kadın doğurmuştur. Pozitif test sonucuna sahip olanlarda, negatif test sonucuna sahip olanlara göre tokolitik tedavi ve kortikosteroid kullanımı daha yüksek bulunmuştur .

Çalışmada örneklemeden doğuma kadar geçen süre fFN(-) ve pHIGFBP-1 (-) gruplarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak uzundu (23.2 güne karşılık 10.3 gün,

$p=0.003$; 20.6 güne karşılık 8.4 gün, $p=0.003$). Doğum anındaki gebelik haftası fFN(-) ve phIGFBP-1(-) gruplarda pozitif olanlara göre anlamlı olarak uzundu (36.8 haftaya karşılık 34.9 hafta, $p=0.002$; 36.6 haftaya karşılık 34.6 hafta, $p=0.001$).

Chuileannain ve ark.(115) yaptığı çalışmada örneklemeden doğuma kadar geçen süre, pozitif fFN testine sahip kadınlarda 29.3 gün, negatif fFN testine sahip kadınlarda 62.5 gündü. Doğum anındaki gebelik haftası, fFN (+) kadınlarda 34.9, fFN(-) kadınlarda 38.2 hafta olarak hesaplanmıştır.

Tekesin ve ark.(116) yaptığı çalışmada, fFN pozitif grupta, doğumdaki gebelik haftası ve doğuma kadar geçen süre anlamlı olarak düşük bulunmuştur .

Iams ve ark.(117) yaptığı çok merkezli çalışmada toplam 192 kadından alınan fFN örnekleri ELISA ile incelenmiştir. Örneklemeden doğuma kadar geçen süre fFN(-) olanlarda fFN(+) olanlara göre anlamlı olarak yüksekti .

Gerek doğuma kadar geçen süre, gerekse doğumdaki gebelik haftaları açısından çalışmanın sonuçları literatür verileri ile kıyaslandığında daha kısa sürede ve daha erken haftada doğumlar gerçekleşmiştir. Bunun sebebi servikal açıklığı 4 cm'e kadar olan kadınları çalışmaya dahil etmemiz olabilir. Oysa çalışmaların çoğunda 2 cm ve altındaki gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte, test sonucu pozitif olgularda, yaklaşık 10 gün içinde doğum olacağı tahmin edilebilir ve hasta yönetimi bu çerçevede gözden geçirilebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre yenidoğan özellikleri karşılaştırıldığında, phIGFBP-1 pozitif ve negatif olanlar arasında bir fark bulunmazken, fFN pozitif olanlarda umbilikal arter ve ven pH ve pCO₂ düzeylerinde anlamlı fark bulundu. Bu fark hafif asidozu temsil etmesine rağmen, 1. ve 5. dakika apgar skorları, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakımında yatış süresi ve ventilatöre bağlı kalış süresi arasında bir fark yoktu. Buna göre gerek fFN, gerekse phIGFBP-1 testleri yenidoğan ile ilgili bir tahminde bulunma konusunda yetersizdi.

Musaad ve ark.(118) preterm eylem semptomları ile müracaat eden 24-34 gebelik haftasında olan 30 gebeyi fFN ile değerlendirmişlerdir (fFN grubu). Kontrol grubunu retrospektif olarak taranan 30 gebe oluşturmuştur. 8 hastada fFN(-), 22 hastada fFN (+) bulunmuştur. İstatistiksel fark saptanmasa da fFN (+) hastalardan doğan bebekler yenidoğan yoğun bakımında daha çok yatış ve daha çok ventilatör

desteği alma eğilimindeydiler. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları; fFN(-) kadınlara göre fFN(+) kadınlarda 776 gr daha düşük bulunmuştur.

Chuilleannain ve ark.(115) yaptığı çalışmada negatif fFN testine sahip kadınlardan doğanlara göre pozitif fFN testine sahip kadınlardan doğan bebeklerde neonatal yoğun bakım ünitesine veya özel bakım hizmetine yatırılma oranı 6 kat daha fazlaydı.

Peaceman ve ark.(119) tarafından çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, 725 tekil, 38 çoğul gebelik olmak üzere toplam 763 preterm eylem semptomları olan gebelik değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre fFN varlığı 7 gün içinde doğum, preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalite riskinde artış ile birlikteydi.

Çalışmamızda fFN, 68 kadının 36'sında pozitif, 32'sinde negatifti. phIGFBP-1 ise 25'inde pozitif, 43'nde negatifti. fFN ve phIGFBP-1 test sonuçları kendi içinde değerlendirildiğinde anamnez özellikleri, tokolitik ya da antibiyotik kullanımı, doğum şekli, cinsiyet, histolojik koryoamnionit, neonatal morbidite ve mortalite açısından belirgin bir fark saptanmadı. Neonatal pnömoni, sarılık, RDS ve NEC neonatal morbidite olarak belirlenmiştir.

Lembet ve ark.(120) yaptığı çalışmada phIGFBP-1 pozitif ve negatif test grupları arasında, apgar skoru, RDS, neonatal sepsis, perinatal mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucu ile uyumludur ve test sonucuna göre yenidoğan morbiditesi hakkında tahmin yapılmamalıdır sonucu çıkarılabilir.

fFN'nin doğuma kadar geçen süreyi tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 11 gün olarak bulundu. fFN pozitifliğinde, 11 günden önce doğum için sensitivite %77.1, spesifisite %81.2, PPD %81.8, NPD %76.5 olarak hesaplandı.

phIGFBP-1'in doğuma kadar geçen süreyi tahmin etme gücü hesaplandığında eşik değer 8 gün olarak bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde 8 günden önce doğum için sensitivite %84, spesifisite %78.6, PPD %70, NPD %89.2 olarak hesaplandı. Burada phIGFBP-1 8 gün içinde doğumu daha iyi tahmin etmektedir, stelik NPD %89.2 ile oldukça yüksektir.

fFN'nin 7, 14 ve 21 günden önce doğumu öngörü gücü hesaplandığında sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. İlk 7 gün için %68.6,

%84.4, %82.8, %71.1; 14 gün için %82.9, %62.5, %70.7, %76.9; 21 gün için %88.6, %43.8, %63.3, %77.8.

phIGFBP-1'in 7, 14 ve 21 günden önce doğumu öngörü gücü hesaplandığında sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. İlk 7 gün için %80, %78.6, %69, %86.8; 14 gün için %92, %57.1, %56.1, %92.3; 21 gün için %96, %40.5, %49, %94.4.

Lockwood ve ark(121) yaptığı çalışma, literatürdeki fFN ve preterm eylem ilişkisini araştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu çalışmada, preterm eylemde olan 117 hastada preterm doğumu tahmin etmede servikal ve vajinal sekresyonlardaki fetal fibronektinin etkinliğini incelenmiş ve sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sırasıyla %81.7, %82.5, %83.1 ve %81.0 olarak bildirilmiştir.

Lowe ve ark.(122) preterm eylem bulgu ve semptomları ile gelen, 23-34. gebelik haftasında olan 97 gebeyi değerlendirmişlerdir. 46 kadına fFN testi uygulanmış, 51 kadın ise fFN ile değerlendirilmeden preterm eylem yaklaşımı için randomize edilmiştir. fFN uygulanan 46 hastadan 35'inde test sonucu negatif iken 11'inde pozitif. Bu grup kendi içinde karşılaştırıldığında, negatif fFN sonucu olanlarda doğum öncesi hastanede yatış anlamlı derecede daha azdı. Bu grupta fFN'nin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD sırasıyla, 7 gün içinde doğum için %66.7, %79.1, %18.2, %97.1; 14 gün içinde doğum için %75, %81, %27.3, %81 bulunmuştur. Aynı çalışmacılar, phIGFBP-1'in 7, 14 ve 21 günden önce doğumu öngörüsünde sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde saptamıştır. İlk 7 gün içinde doğum ele alındığında, bu rakamlar, sırasıyla, %80, %78.6, %69, %86.8; 14 gün için %92, %57.1, %56.1, %92.3; 21 gün için %96, %40.5, %49, %94.4, olarak saptanmıştır.

Lembet ve ark.(120) yaptığı çalışmada phIGFBP-1 testinin 7 gün içinde doğum için sensitivite, spesifisite, PPD, NPD sırasıyla %93.8, %85, %83.3, %94.1'dir.

Çalışmamızın sonuçlarının literatür sonuçları ile uyumlu olduğu söylenebilir. Bu durumda, fFN'nin ilk 7 gün içinde doğumu öngörmesi konusunda yorum yapmak gerekirse, negatif bir test sonucu pozitif bir test sonucuna göre daha anlamlıdır ve doğumun yakın olmadığı kararı verilebilir. phIGFBP-1 için durum farklıdır. İlk 7 gün içinde, pozitif bir test sonucu doğumun yakın olduğunu, negatif

bir test sonucu ise doğumun yakın olmadığını düşündürebilir. Bu bulgu, phIGFBP-1 testinin preterm eylem tanısında ve yönetiminde daha etkin olduğunu göstermektedir.

Çalışmada fFN spesifisite bakımından daha iyi sonuçlar verirken, phIGFBP-1 sensitivite açısından daha iyi sonuçlar verdi. Her iki testi kombine ettiğimizde 7, 14 ve 21 günden önce doğumu öngörü gücü hesaplandığında sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. 7 gün için %81, %92.9, %89.5, %86.7; 14 gün için %90.5, %71.4, %70.4, %90.9; 21 gün için %95.2, %50, %58.8, %93.3.

Sakai ve ark.(123) 185 preterm eylem semptomu olan gebeyi fFN ve preterm eylem indeksi (uterin kontraksiyon, kanama, servikal dilatasyon) ile değerlendirmişlerdir. Preterm eylem indeksi 4 ve üzeri olanlar pozitif, 3 ve altı olanlar negatif kabul edilmiştir. Preterm eylem indeksi; görünüşte mevcut olan eylemin preterm doğumla sonuçlanıp sonuçlanmayacağını tahmin edebilen oldukça basit bir yöntemdir. Bir hafta içinde doğumu öngörme açısından, iki testin kombine edilmesi durumunda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, preterm doğumu tahmin etmede, bir belirteç yerine iki belirteç kullanılması, doğru tanı olasılığını artırmaktadır yorumu yapılmıştır.

Rozenberg ve ark.(124), semptomatik 76 gebeyi fFN ve servikal uzunluk ile değerlendirmişlerdir. Anormal servikal uzunluk ≤ 26 mm olarak tanımlanmıştır. fFN(-), servikal uzunluk normal ise preterm doğum riski %5.6; fFN(+), servikal uzunluk normal ise preterm doğum riski %30; fFN(-), servikal uzunluk kısa ise preterm doğum riski %44; fFN(+), servikal uzunluk kısa ise preterm doğum riski %52 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak fFN (-) ve serviks uzunluğu normal ise hasta güvencedir. Ancak herhangi birisinin anormal olması halinde preterm doğum riski artmıştır. İki testin de anormal olması durumunda preterm doğum riski en yüksektir. Görüldüğü gibi iki testin kombine edilmesi tek başına olandan daha kuvvetli bir öngörü gücü oluşturmaktadır.

Çalışmada fFN pozitif olguların, birinci hafta sonunda %68.5'i, ikinci hafta sonunda %82.8'i doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %84.4'ünde, ikinci hafta sonunda %62.5'inde gebelik devam etmiştir. phIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80'i, ikinci hafta sonunda %92'si doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %78.6'sında, ikinci hafta sonunda

%57.2'inde gebelik devam etmiştir. fFN ve phIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80.9'u, ikinci hafta sonunda %90.4'ü doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %92.9'unda, ikinci hafta sonunda %61.5'inde gebelik devam etmiştir

Tekesin ve ark.(116) yaptığı çalışmada preterm eylem bulgu ve semptomları ile gelen ve negatif bir servikal hızlı fetal fibronektin testine sahip hastaların %98.5'i 7 gün içinde doğum yapmamıştır. Ayrıca fetal fibronektin negatif olan hastaların %98.5'i 14 gün boyunca ve %96'sı da 21 gün boyunca doğum yapmamıştır. Bu nedenle, tehlike potansiyeli olan ve pahalı girişimlerden kaçınmak için negatif bir test sonucuna güvenilebilir. Ayrıca negatif bir test sonucu, preterm eylem şüphesi olan hastalardaki maliyeti de azaltabilir yorumu yapılmıştır.

Roman ve ark.(125) yaptığı retrospektif çalışmada tekiz gebeliği olan 247, çoğul gebeliği olan 169, toplam 416 gebelik ve uygulanan toplam 1396 fFN testi değerlendirilmiştir. Testin esas faydasının negatif prediktif değeri olduğu vurgulanmıştır ki bu: preterm veya belli bir zaman aralığında doğum yapmayacak hastaları belirler. Sonuçta, negatif bir test sonucuna sahip hastalar ayaktan tedavi edilebilir, tokoliz ve yatak istirahati gibi gereksiz uygulamalardan kaçınılabılır yorumu yapılmıştır.

Lu ve ark.(126) preterm eylem semptomları olan kadınlarda kantitatif vajinal fFN düzeyleri ile spontan preterm doğum riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için iki ayrı prospektif çalışma dizayn etmişlerdir. Vajinal fFN düzeylerine göre hastalar her iki çalışmada da üç gruba ayrıldılar. (<40, 40-100, >100 olanlar). Her iki çalışmada da fFN düzeyleri arttıkça preterm doğum yapma riski artmıştır. Klinikte kalitatif yöntemler ile 50 ng/ml üzerindeki fFN değerleri saptanabilmektedir. Ancak bu çalışmada fFN düzeyi ile preterm doğum arasında lineer bir ilişki saptandığından, kantitatif fFN ölçümünün hasta yönetiminde daha etkin olacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda fFN'nin doğum haftasını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 37 hafta olarak bulundu. fFN pozitifliğinde, 37 haftadan önce doğum için sensitivite %82.9, spesifisite %62.5, pozitif prediktif değer %70.7, negatif prediktif değer %76.9 olarak hesaplandı. phIGFBP-1'in doğum haftasını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 37 hafta olarak

bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde, 37 haftadan önce doğum için bu değerler sırasıyla %96, %59.5, %58.5, %96.2 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda <34 ve <37 hafta altı doğumları öngörmeye fFN ve phIGFBP-1 spesifisite bakımından benzer sonuçlar verirken, phIGFBP-1 sensitivite açısından daha iyi sonuçlar verdi. fFN'nin <34 ve <37 hafta altı doğumları öngörmeye sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. <34 hafta için %57.1, %69.2, %66.7, %60; <37 hafta altı için %82.9, %62.5, %70.7, %76.9. phIGFBP-1'in <34 ve <37 hafta altı doğumları öngörmeye sensitivite, spesifisite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. <34 hafta için %75, %68.4, %50, %86.7; <37 hafta altı için %96, %59.5, %58.5, %96.2.

Yapılan bir meta-analizde(127), preterm eylem semptomu olan kadınlar göz önüne alındığında fFN'nin <34 hafta altında doğum için sensitivite ve spesifisite sırasıyla %85, %68; <37 hafta altında doğum için bu değerler sırasıyla %60, %86 olarak bulunmuştur.

Tekesin ve ark.(116) çalışmasında pozitif bir fFN testinin, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD sırasıyla, 34 hafta altı doğumlar için %71.4 , %81.7 , %43.5 , %93.5 ; 37 hafta altı doğumlar için %68.9 , %88 , %67.4 , %88.7 olarak hesaplanmıştır.

Akercan ve ark.(80) yaptığı prospektif çalışmada, 24-36. gebelik haftalarında preterm eylem semptomları olan 45 kadın çalışma grubunu oluştururken semptomu olmayan 20 kadın kontrol grubunu oluşturmuştur. Servikal phIGFBP-1 testinin 37. haftadan önce doğum için sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sırasıyla %78, %87, %73 ve %90 idi.

Bu bağlamda çalışmamızda kullanılan testlerin performansı doğum haftasını tahmin etmede yeterince iyi değillerdi.

Çalışmamızda <34 ve <37 hafta altı doğumun rölatif riski fFN (+) olgularda sırasıyla 1.85 ve 2.20; phIGFBP-1 (+) olgularda sırasıyla 2.37 ve 2.37 olarak bulunmuştur.

Honest ve ark.(128) toplamda 26876 kadın olmak üzere, asemptomatik kadınlardaki 28 çalışma ve semptomatik kadınlardaki 40 çalışmadan oluşan 64 primer makaleyi değerlendirmişlerdir. Asemptomatik kadınlarda 34.gebelikle

haftasından önce spontan preterm doğumu öngörmedeki median olasılık oranı pozitif bir sonuç için 3.99 ve negatif bir sonuç için 0.38 olarak hesaplanmıştır.

fFN'nin doğum ağırlığını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 2300 gram olarak bulundu. fFN pozitifliğinde, 2300 gramdan düşük doğumlar için sensitivite %41.2, spesifisite %75, PPD %63.6, NPD %54.5 olarak hesaplandı.

phIGFBP-1'in doğum ağırlığını tahmin etme gücü, ROC eğrisinde hesaplandığında eşik değer 3030 gram olarak bulundu. phIGFBP-1 pozitifliğinde, 3030 gramdan düşük doğumlar için sensitivite %87.5, spesifisite %42.9, PPD %46.7, NPD %85.7 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda <1500 ve <2500 gram altı doğumları öngörmeye fFN sensitivite bakımından daha iyi sonuçlar verirken, phIGFBP-1 spesifite açısından daha iyi sonuçlar verdi. fFN'nin <1500 ve <2500 gram altı doğumları öngörmeye sensitivite, spesifite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. <1500 gram için %100, %52.5, %14.7, %100; <2500 gram altı için %53.6, %50, %44.4, %59.4. phIGFBP-1'in <1500 gram altı ve <2500 gram altı doğumları öngörmeye sensitivite, spesifite, PPD, NPD şu şekilde bulunmuştur. <1500 gram için %40, %63.9, %8, %92.9; <2500 gram altı için %42.9, %68.4, %50, %61.9. Her iki testin de <1500 gram altı doğumları tahmin etmede NPD'leri oldukça yüksek görünmektedir. Ancak PPD oldukça düşüktür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yaş, gravida, parite, abortus sayısı, VKİ gibi sosyodemografik veriler preterm doğumu tahmin etmede yetersiz olarak görünmektedir. Ancak, 34 hafta altı doğumları etkileyen faktörler incelendiğinde, özgeçmişinde preterm doğum öyküsü olanlar olmayanlara göre 4.8 kat daha fazla preterm doğum yapmıştır. Bu nedenle anamnez klinisyene önemli bilgiler sağlayabilir.

2. fFN ve pHGFBP-1 pozitif olan gruplarda doğuma kadar geçen süre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bu nedenle pozitif test sonucuna sahip olan hastaların, gebelik haftası göz önünde bulundurularak, yenidoğan şartlarının daha iyi olduğu bir merkeze sevk edilmeleri uygun olacaktır.

3. fFN testi pozitif olanlarda uygulanan tokoliz süresi daha kısa olarak saptanmıştır. Ancak bu süre, akciğer matürasyonu için uygulanan kortikosteroidlerin etkisini gösterebilmesi için yeterli uzunluktaydı. Dolayısıyla, negatif bir test sonucu elde edildiğinde gereksiz kortikosteroid uygulamalarından vazgeçilebilir.

4. Yenidoğan özellikleri açısından değerlendirme yapıldığında, fFN ve pHGFBP-1 gruplarında, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakımında yatış süresi, ventilatöre bağlı kalış süresi, neonatal morbidite ve mortalite yönünden bir fark saptanmamıştır. Test sonuçlarına göre yenidoğanın prognozu hakkında tahmin yürütmek mantıklı görünmemektedir.

5. fFN'nin doğuma kadar geçen süreyi tahmin etme gücü hesaplandığında eşik değer 11 gün, pHGFBP-1 için eşik değer 8 gün olarak bulundu. Bu süre steroid uygulamaları ve sevk zincirinin işlemesi için yeterli görünmektedir.

6. fFN pozitif olguların, birinci hafta sonunda %68.5'i, ikinci hafta sonunda %82.8'i doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %84.4'ünde, ikinci hafta sonunda %62.5'inde gebelik devam etmiştir. Buna göre, test sonucu negatif olanlarda ilk hafta içerisinde yüksek olasılıkla doğum olmayacak yorumu yapılabilir.

7. pHGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80'i, ikinci hafta sonunda %92'si doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %78.6'sında, ikinci hafta sonunda %57.2'inde gebelik devam etmiştir. Buna göre, test sonucu

pozitif olanlarda ilk hafta içerisinde yüksek olasılıkla doğum gerçekleşecektir yorumu yapılabilir.

8. fFN ve phIGFBP-1 pozitif olguların, birinci hafta sonunda %80.9'u, ikinci hafta sonunda %90.4'ü doğururken, negatif olguların birinci hafta sonunda %92.9'unda, ikinci hafta sonunda %61.5'inde gebelik devam etmiştir. Buna göre her iki test sonucu pozitif olduğunda doğum yakın zamanda olacak, negatif olduğunda büyük olasılıkla bir hafta içerisinde doğum olmayacak yorumu yapılabilir.

9. Literatürdeki çalışmaların çoğunda, fFN testinin NPD'i üzerinde durulur. Ancak bu çalışma göstermiştir ki, phIGFBP-1 testi, gerçek ve yalancı preterm eylemi fFN testinden daha iyi tahmin etmektedir.

10. Preterm eylem ve doğumu öngörebilecek mükemmel bir test yoktur. Çalışmada fFN ve phIGFBP-1 testlerinin kombine kullanılması durumunda en iyi sonuçlar elde edildi. Ancak kar maliyet açısından düşünülecek olursa, tek başına phIGFBP-1 testinin kullanılması da benzer sonuçlar verdiği için fFN ile kombine edilmesi mantıklı görünmemektedir.

11. Bu testlerden herhangi birisinin negatif olması halinde, tokolitik tedaviye başlama kararı tekrar gözden geçirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE, John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. İç: Morrill K. Preterm Eylem ve Prematür Membran Ruptürü. Atlas Kitapçılık; Ankara 2000,s.55-60
2. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. Creasy RK, Resnik R. In: Maternal-Fetal Medicine 4th ed.Philedelphia: WB Saunders Company, 1999: 498-531.
3. American College of Obstetrics and Gynecologist Committee Opinion. Use of the progesteron to reduce preterm birth. İnt J Gynecol Obstet. 2004, 84(1): 93-94.
4. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. Am. J. Of Obstet. Gynecol.1993;168: 1223-30
5. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol.1998; 178: 562-569.
6. King JF, Grant A, Keirse MJNC, et al: Beta-mimetics in preterm labor: An overview of the Randomised control trials. Br J Obstet Gynaecol 1998;95:211- 222
7. Preterm Prediction Study . Goldenberg RL et al. Am J Obstet Gynecol 1997;1777(1).8-12) What we have learned about the redictors od preterm birth. Goldenberg RL.Semin Perinagol 2003;27(3):185-193.
8. Honest H, Bachmann L, Grupta J et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. BMJ 2002;325:301
9. Cooper RL,Goldenberg RL,Creasy RK,Davis RO,Corliss DK,Andrews JB:A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality.Am J Obstet Gynecol 993;168:78-82
10. Robertson PA,Sniderman SH,Laros RK Jr, et al:Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary centers in the United States,1983 through 1986.Am J Obstet Gynecol 1996;166:1629.

11. Reddy U, Rossiter J. Gebelik öncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirme.İç: John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. Nicholas CL, Abraham NM, Edward EW. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1-20.
12. Weismiller DG. Preterm labor. American Family Physician. February 1999; Vol 59/No. 3
13. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, et al: The incidence of preterm Labor and spesific risk factors: Obstet Gynecol 76, 855, 1990.
14. 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.
15. Bakketeig LS,Hoffman HJ:Epidemiology of preterm birth:Results from a preterm labor .London,Butterworths,1981.
16. Scholl TO,Hediger ML,Salman RW,et al:İnfluence of prepregnant body mass and weight gain for gestation on spontaneous preterm delivery and duration of gestation on spontaneous preterm delivery and duration of gestation during adolescent pregnancy.Am J Hum Biol 1:657,1989.
17. Berkowitz GS: An epidemiologic study of term labor. Am J epidemiol 113, 81, 1981.
18. Creasy R.K. Preterm labor and delivery in: Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine; principles and practice, 520, 494, 1994.
19. Wildschut HIJ, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth. A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. Br J Obstet Gynecol, 1997; 104:57-63.
20. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 2004, 104(4): 727-733.
21. Strobino DM, Ensminger ME, Kim Yj, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. American Journal of Epidemiology 1995; 142: 504 514.

22. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand 1990. Sydney, ISSN 1038-7234, 1992.
23. Neilson JP, Verkuly DAA, Crowther CA et al: preterm labor in twin pregnancies: prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 72, 719, 1988.
24. Mc Donald AD, Mc Donald JC, Armstrong B, et al: Prematurity and work in pregnancy. *Br J Indust Med* 1988;45:56.
25. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, et al. Effect of age, parity and smoking on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 168, 16, 1983.
26. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. *J Am Med Assoc* 255, 82, 1986.
27. Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173: 590-597.
28. Sezer H, Özden S, Bozdağ H, Dayıcioğlu V. Gebeliğin üçüncü trimesterinde düşük hemoglobin düzeyinin preterm doğum oranı ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerine etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* . 2002. 33; 4:7-10.
29. Heinonen P, Saarikoski S, Pystynen P: Reproductive performance of woman with uterine anomalies: *Acta Obstet Gynecol Scand* 61, 157, 1982.
30. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbesterol: Adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 142, 905, 1982.
31. Kaufman RH, Nollerk, Adam E et al: upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbesterol exposed pregnancy. *N. Eng. J. Med.* 313, 1322, 1985.
32. Preston Gqzaway C. Lynn Mullinsi. Prevention of preterm labor and premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 29, 835, 1986.
33. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, DuBard MB, Corliss DK, Andrews JB. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination

findings in women at risk of preterm delivery *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar;162(3): 748-54

34. Romero R, Sirtari M et al: Infection and Preterm Labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:817.

35. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N England J Med* 1995. 333: 1737-1742.

36. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004, 31(1): 125-139.

37. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, et al. *Mycoplasma hominis* in mid-trimester amniotic fluid: relation pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2004; 32(4): 323-326.

38. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ.* 2004, 14; 329(7462): 371.

39. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28: 581-591.

40. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E. Et al: adverse infants outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 78, 14, 1991.

41. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA et al: Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alpha fetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol* 167:1529, 1992.

42. 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.

43. Naeye RL. Coitus and associated amniotic fluid infections *N. Eng. J. Med* 301: 1198, 1979.

44. Moore, et al: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. Presented to Society of Perinatal Obstetricians. San Francisco, California 1993.

45. Naeye RL. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol* 60, 93, 1982.
46. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC: A System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980b;55:692
47. Leveno KJ, Cox K, Roark ML: Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol*. 1986; 68: 434
48. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. iç: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kışınççi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480.
49. Daikoku N.H, Burnhill M.S: Diagnosis of prematurity and premature labor. *Clin Obstet Gynecol* 23, 75, 1980.
50. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 562-572
51. Leitich H, Braunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as marker for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1465-1472
52. Main D.M. Katz, M. Chui G et al. Intermittent weekly contraction monitoring to predict preterm labor in low-risk woman. *Obstet Gynecol* 72, 757, 1988.
53. Eden RK, Sokol RJ, Sarokin Y: The mammery stimulation test . A predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 164:1409-1419, 1991
54. 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.
55. 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
56. 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.

57. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):839-51
58. 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.
59. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA, Grant SS, Trawick DC, Estle LC. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alpha-fetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1529-33.
60. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, Elias S. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Dec;173(6):1742-8.
61. 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.
62. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, et al. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2003 34; 1: 13-18.
63. Kurki t. Laatikainen T salminen. Lappalainen, K et al: Maternal plasma corticotropin releasing hormone elevated in preterm labour but affected by indomethacin or nylidrin. *Br J. Obstet Gynecol* 98, 685, 1991.
64. John M. O'Brien, G. Huff Peeler, David W. Pitts et al. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 171, 1107, 1994.
65. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-5.

66. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13– 8.
67. Joffe GM, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 581–6.
68. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669 –74.
69. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537– 43.
70. Sibille Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JB. An in vitro model for polymorphonuclear- leukocyte-induced injury to an extracellular matrix. Relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amnionic membranes. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:134–40.
71. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Franco-Buff A, Smith C, Todd JK. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167–74.
72. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992;80: 451–4.
73. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an innercity obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798–804.
74. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:207–12.
75. Crane J, Armson A, Dodds L, Feinberg R, Kennedy W, Kirkland S. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999;93:517–22.

76. Julkunen M, Koistinen R, Aalto-Setälä M, Janne OA, Kontula K. Primary structure of human insulin-like growth factor binding protein/placental protein 12 and tissue expression of its mRNA. *FEBS Lett* 1988; 236: 295-302.
77. Rutanen E-M, Bohn H, Seppälä M. Radioimmunoassay of placental protein 12: levels in amniotic fluid, cord blood, and serum healthy adults, pregnant women and patients with trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 460-3
78. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) phosphoforms in human extraamniotic cavities, maternal serum, and decidua suggest decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1894-8.
79. Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen E-M. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 243-9
80. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC, Sagol S. Value of cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Repro Med* 2004; 49: 368-72.
81. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, et al: insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 546-51
82. Creasy RK: Preterm birth prevention: Where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1223-30.
83. Katz M, Newman RB, Gill PJ: Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 154:44, 1986.
84. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi, Cilt 1, Sayfa 689-727, 21. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi 2005
85. Helfgott AW, Willis DC, Blanco JD: Is hydration and sedation beneficial in the treatment of threatened preterm labor? A preliminary report. *J. Matern Fetal Med* 3;37, 1994.

86. Naeye RL. Coitus and associated amniotic fluid infections N. Eng.J.Med 301: 1198, 1979.
87. Brustman L, Raptoulis M, Lancer O, et al: Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk for preterm labor. *Obstet Gynecol* 73, 166, 1989.
88. Bibby JG, Brunt J, Mitchell MV: The effect of cervical cerclage on plasma prostaglandin concentrations during early human pregnancy *Br J Obstet Gynecol* 86:19, 1979.
89. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies ? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003, 21 (2): 140-144.
90. Althuisius SM, Dekker GA, van Gejin HP, Bekedam DJ, Hummel P: Cervical Incompetence prevention randomized cerclage trial, preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 182:S20, 2000
91. Ingemarsson I: Effect of terbutaline on premature labor. A double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 125, 920, 1976.
92. Csapo AI, Herczeg J: Arrest of premature labor by isoxsuprine. *Am J Obstet Gynecol* 129, 482, 1977.
93. Wesseliuste Casparis A, Thiery M, Yole Sian et al: Result of Doubleblind multicentre study ritodrine in premature labor. *Br. Med J* 3, 144, 1971.
94. Amon E, Midkiff C. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol* 2000;95:358-62.
95. Robert JM, Current understanding of pharmacologic mechanism of the prevention of preterm birth. *Clin Obstet J Gynecol* 27, 592, 1984.
96. Carritas SN, Chiacco JP, Moore JJ, et al: Myometrial desensitization after ritodrine infusion. *Am J Physiol* 253: E 410, 1987.
97. Carritas SN, Chiacco JP, Knidgen P: Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration. Effects on uterine contractility and beta adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1025, 1991.

98. Canadian Preterm Labor Investigators Group: The treatment of preterm labor with beta-adrenargic aganist ritodrine. *N Engl J Med* 327: 308, 1992.
99. Leveno KJ .Little BB .Cunningham FG. The national impact of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm labour. *Obstet Gynecol* 765: 12, 1990.
100. Higby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 170: 853, 1993
101. Güleş NC, Çaylarbaşı B, Oral Ö, Tuğrul S. Erken doğum tehdidi olgularında ritodrin ile idame oral tokolitik tedavinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2002. 33; 2: 12-16.
102. Caritis Sn, Edelstone DI, Mueller-Heubach E: Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 133, 557, 1979.
103. Caritis SN. Treatment of preterm Labour: A review of the therapeatic options, *Drug* 26, 243, 1983.
104. Ferguson JE, Schutz T , Pershe R , et al : Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1485,1989.
105. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2004; (3): CD004071.
106. Mauricie K, Eqqleston : Managment of preterm labor and delivery. *Clin Obstet Gynecol* ,1986;29:230
107. Elliot JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 147, 277, 1983.
108. Spisso KR, Harbert GM Jr. Thiagarajahs: The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 142, 840, 1982.
109. Johnson JWC, Ausin KL, Jones GS, Davis GH, King TM: Efficacy of 17 hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm labor. *N. Eng. J. Med* 293, 675, 1975.

110. Keirse MJ, Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Feb;97(2):149-54.
111. Fuchs F, Stakemann, G: Treatment of the threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 79, 172, 1960.
112. Johnson JWC, Lee PA, Zachary AS, Calhoun S. Megeon CJ: High-risk prematurity-progestin treatment and steroid studies. *Obstet Gynecol* 54, 412, 1979.
113. Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 167-172
114. Salafia CM, Weigl C, Silverman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989; 73:383 –389.
115. Chuileannain FN, Bell R, Brennecke S. Cervicovaginal fetal fibronectin testing in threatened preterm labor – Translating research findings into clinical practice. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1998; 38: 4: 399.
116. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. Assessment of Rapid Fetal Fibronectin in Predicting Preterm Delivery.
117. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al for the NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. The Preterm Prediction Study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:1035–1040.
118. Musaad SMA, Melson CL, Boswell DR. *Royal College of Pathologists of Australasia* 2005; 37(3): 226-230.
119. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantoni MU. Fetal fibronectin as a predictor of preterm with symptoms: A multicenter trial birth in patients. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 13-18
120. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, Kuscu E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal A. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like

growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 706-712 .

121. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325: 669–74.

122. Lowe MP, Zimmerman B, Hansen W. Prospective randomized controlled trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center. *Am J of Obstet and Gynecol* 2004; 190: 358-62

123. Sakai M, Sasaki Y, Yamagishi N, Tanebe K, Yoneda S, Saito S. The preterm labor index and fetal fibronectin for prediction of preterm delivery with intact membranes. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2003; 101: 123-128

124. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:196 –199.

125. Roman AS, Koklanaris N, Paidas MJ, Mulholland J, Levitz M, Rebarber A. “Blind” vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery. *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* 2005; 105: 285-289

126. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2001;97: 225-228

127. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000; 43: 746-758

128. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 301-310