

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

**İKİNCİ TRİMESTER İKİZ GEBELİKLERDE FETAL TİMÜS
ÖLÇÜMÜNÜN PRETERM EYLEM İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hidayet ŞAL

TRABZON - 2020

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

**İKİNCİ TRİMESTER İKİZ GEBELİKLERDE FETAL TİMÜS
ÖLÇÜMÜNÜN PRETERM EYLEM İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hidayet ŞAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

TRABZON - 2020

ÖNSÖZ

Çalışmanın her aşamasında değerli katkılarından ötürü saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVE'e teşekkür ederim.

Bilimsellik yolunda yol göstericiliği ve hekimlik sanatını ve disiplinini biz genç doktorlara aşıl原因, ufkumuzu genişleten, Karadeniz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği çok kıymetli hocalarım; sayın Prof. Dr. Hasan Bozkaya'ya, sayın Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Turhan ARAN'a, sayın Prof. Dr. Cavit KART'a, sayın Dr. Öğr. Üye. Dr. Gülseren DİNÇ'e, sayın Dr. Öğr. Üye. Dr. Ömer DEMİR'e teşekkür ederim.

Sınavdan 98 aldığımında, neden 100 alamadım diye beni tenkit eden ilkokul öğretmenim sayın Aynur DEMİRCİ'ye, bilgiyi, tecrübesi ve baba şefkati ile aktaran ilkokul öğretmenim sayın Ekrem ERDEM'e, biyolojiye olan tutkusu ile beni kamçıl原因 biyoloji öğretmenim sayın Prof. Dr. Kenan YAZICI'ya, tıp fakültesinde bilim adamı ve doktorluğuyla örnek aldığım hocalarım sayın Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN'e ve Prof. Dr. Özkan ÜNAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bana matematik anlatabilmek için kitap alıp önce kendisi çalışan, kıymetli mentörüm, idölüm ve öğretmenim değerli babam Ali Osman ŞAL'a, kitaplarla uyuya kaldığım zamanlarda üstümü örten, yağmur yağdığıında okula şemsiye ile gelip beni alan, canım annem Fatime ŞAL'a, eğitimimde her anlamda bana destek olan sevgili ablalarım Canan ATASOY, Selma UZUN ve Yasemin KAHRİMAN'a şükranlarımı sunarım. Onunla doğduğum için her zaman gurur duyduğum, tez seçimimde bana ilham veren, candan öte ikizim (dikoryonik-diamniyotik ikiz) sayın Yüksek Jeoloji Mühendisi Fatih ŞAL'a teşekkür ederim.

Zamanından çalıp ilime ayırdığım günleri, benimle birlikte sabırla yürüyen, kıymetli eşim Duygu SİVRİKAYA ŞAL'a hayranlığımı ifade etmek isterim. Hayata gözlerini açtığı gün ile birlikte başladığımız bu yorucu serüvende her anımı güzelleştiren biricik kızım Beril ŞAL'ın ömrünü, bilimin ışığında geçirmesini temenni ediyorum.

ÖZET

İKİNCİ TRİMESTER İKİZ GEBELİKLERDE FETAL TİMÜS ÖLÇÜMÜNÜN PRETERM EYLEM İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Preterm doğum, özellikle ikiz gebelikler olmak üzere tüm gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Etiyolojisinde pek çok faktör rol alsada immünolojik faktörlerin preterm eyleme yol açtığı bilinmektedir. Timus dokusunun işlevi gereği fetal immün cevaptan sorumlu olduğu bilindiğinden, bu çalışmadaki temel amaç; dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde ikinci trimester döneminde bakılan fetal timus volümünün, preterm doğumu öngörmede bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif klinik bir araştırma niteliğindedir. 01 Şubat 2018- 31 Ocak 2019 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebelik takibi için başvuran herhangi risk faktörü içermeyen 18-24. gebelik haftasında toplam 32 dikoryonik-diamniyotik ikiz gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, gebelik haftası, BMI, fetal biyometrik ölçümler, EFW, servikal uzunluk kaydedildi. Ultrasonografiye entegre VOCAL programı kullanılarak her bir fetüs için ölçülen fetal timus volümleri kaydedildi. Olgular gebelik sürecinde takip edildi ve doğumun olduğu gebelik haftası, preterm doğum yapıp yapmadıkları, yenidoğan ağırlığı, cinsiyeti, kord kan gazı sonuçları her bir fetüs için ayrı ayrı kaydedildi. Olgu verileri SPSS 13.0 programına aktararak değerlendirildi. Student-t test ve Ki-kare Testi ile istatistiksel analiz yapıldı ve sınır değer belirlemede ROC curve analizi kullanıldı. Preterm doğum yapan olgular ile miadında doğum yapan olguların verileri karşılaştırıldı. Bu kapsamda fetal timus hacminin preterm doğum tahmin etme durumu binary logistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Preterm doğum yapan olguların, miadında doğum yapan olgulara göre 1. fetal timüs boyutu, 2. fetal timüs boyutu, fetüslerin timüs volümleri ortalaması, yenidoğan doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timus volümünün preterm doğumu öngörme açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğini saptadık. Erken doğumu önceden tahmin etmek için yapılan binary lojistik regresyon analizi sonucuna göre 18-24 haftada dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliklerde bakılan fetal timüs volümünün sınır değerden küçük olma parametresi, prediktif faktör olarak kullanılabilir ($p<0.008$).

Sonuç: Araştırmamızın sonucuna göre; ikinci trimester fetal timus volümüne bakarak, ikiz gebeliklerde preterm doğumu öngörebiliriz. Böylece ayrıntılı ultrasonografi sırasında kolaylıkla uygulanabilecek fetal timus volümü ölçümü ile, preterm eylem öngörüsünde bulunduğumuz olgulara proflaksi amacıyla, progesteron başlanabilir.

Anahtar Kelimeler: dikoryonik-diamniyotik gebelik, fetal timus volümü, ikiz gebelik, preterm eylem.

SUMMARY

The relationship between fetal thymus volume and preterm birth in dichorionic diamniotic pregnancies at second trimester.

Objective: Preterm delivery is the most important cause of perinatal morbidity and mortality in all pregnancies, especially twin pregnancies. Although many factors play a role in the etiology, it is known that immunological factors cause preterm action. thymus tissue is responsible for fetal immunity due to its function. The aim of this study was to investigate whether fetal thymus volume measured in the second trimester of dichorionic diamniotic twin pregnancies is a predictor of preterm delivery.

Material and Methods: This study is a prospective clinical study. Between February 2017- January 2019, 18-24th week a total of 32 dichorionic-diamniotic twin pregnant women were included in the study. Age, gravida, parity, gestational week, BMI, fetal biometric measurements, EFW, cervical length of all participants were recorded. The fetal thymus volumes measured for each fetus were recorded using the VOCAL program integrated to the ultrasonography. The cases were followed up during pregnancy and the gestational week at delivery, whether they gave birth to preterm delivery, newborn weight, sex, and cord blood gas results were recorded separately for each fetus. Case data were analyzed by SPSS 13.0 program. Statistical analysis was performed with Student-t test and Chi-square test and ROC curve analysis was used to determine the cut-off value. The data of preterm labor and term delivery were compared. In this context, the predictive status of preterm birth of fetal thymus volume was tested using binary logistic regression analysis. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: 1th fetal thymus size, 2th fetal thymus size, average of thymus volumes of fetuses, were found to be statistically lower in preterm delivery cases than in term delivery cases. We found that fetal thymus volume measured using VOCAL program could be used as a marker for predicting preterm birth in the study group. According to the results of binary logistic regression analysis to predict preterm labor, the parameter of fetal thymus volume measured in dichorionic-diamniotic twin pregnancies at 18-24 weeks can be used as a predictive factor ($p < 0.001$).

Conclusion: According to the results of our research; By looking at the second trimester fetal thymus volume, we can predict preterm delivery in twin pregnancies. Thus, progesterone can be started for prophylaxis in cases with predicted preterm labor by fetal fetal thymus volume measurement, which can be easily performed during detailed ultrasonography.

Key Words: dichorionic-diamniotic pregnancy, fetal thymus volume, preterm labor, twin pregnancy.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
RESİM DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Preterm eylem	4
2.1.1. Timus Embriyolojisi	30
2.1.2. Timus Anatomisi Error! Bookmark not defined.	31
2.1.3. Timus Patolojisi	34
2.1.4. Fetal Timus Ölçümü Ve Nomogram Çizelgesi.....	34
2.2. Fetal Timus İle Preterm Eylem İlişkisi.....	38
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Çalışma Tasarımı	39
3.2. Hasta seçimi	39
3.3. Timus Ölçümü	40
3.4. Diğer bilgiler.....	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

BPD	: Baş-popo mesafesi
ACOG	: American College of Obstetricians And Gynecologists
HC:	: Kafa çevresi
AC	: Abdominal çevre
EFW	: Ortalama fetüs ağırlığı
FL	: Femur boyu
IVF	: İn vitro fertilizasyon
ROC	: Receiver-operator characteristic curve
BMI	: Body mass index
PROM	: Premature rupture of membranes
PPROM	: Preterm premature rupture of membranes
IUGR	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
PTB	: Erken doğum
LEEP	: Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü;
D&E	: Dilatasyon ve tahliye;
fFN	: Fetal fibronektin.
NICE	: National institute for clinical excellence
ART	: Yardımcı üreme teknikleri
ET	: Embriyo transferi
ABD	: Amerika birleşik devletleri
PR	: Progesteron reseptörü
PGE	: Prostaglandin E
VOCAL	: Ultrasonografide üç boyutlu organ ölçümü yapan programın adı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2010 yılında dünya geneli preterm doğum haritası

Tablo 2. Preterm eylem için risk faktörleri

Tablo 3: Preterm doğum için tanımlar

Tablo 4. Preterm eylem oluşturmada inflamatuvar uyarıcılar ve progesteron / PR sinyalleri arasındaki fonksiyonel etkileşim için çalışma modeli.

Tablo 5. Preterm doğum açısından başvuran hastaların klinik olarak değerlendirilmesi

Tablo 6. Preterm eylemi önleme stratejilerini gösteren tablo

Tablo 7. Tüm gebeliklerde preterm doğumun önlenmesi için olası müdahaleleri belirleyen algoritma .

Tablo 8. Önleme stratijileri tablosu ve kanıt düzeyi

Tablo 9. Acil Obstetrik Bakım Yönetmeliği preterm eylem yönetimi

Tablo 10. Preterm eylem yönetimi için önerilen tokolitiklerin özeti

Tablo 11. Tokoliz Kontrendikasyonları

Tablo 12: Tekiz gebeliklerde fetal timus volüme nomogramı

Tablo 13: Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=32).

Tablo 14: Araştırma grubunun preterm eylem/doğum geliştiren ve geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 ve Şekil 2: Fetal yaşamda timus dokusunun geliştiği 3. Farengeal yarığın lateral ve sagittal planda görünümü

Şekil 3: Timus dokusunun torakstaki yeri



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Timus dokusunun görünümü

Resim 2: Fetal timusun ultrasonografide üç damar kesitinde görünümü

Resim 3: Ultrasonografi ile VOCAL programı kullanılarak ölçülen timus görünümü

Resim 4: Fetal timusun sagittal planda ultrasonografik görünümü



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. 2010 yılında kıtalar arası preterm doğum oranları grafiği

Grafik 2. İkiz gebeliklerin şekilde gösterimi. Üst resimde iki amniyon, iki koryon izlenmekte olan dikoryonik diamniyotik gebelik ifade edilmektedir. Orta sıradaki monokoryonik diamniyotik gebelik, en alttaki ise monokoryonik-monoamniyotik gebeliği göstermektedir.

Grafik 3: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında birinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

Grafik 4: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında ikinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

Grafik 5: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında her iki bebekte ölçülen ortalama fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

1- GİRİŞ

İkiz doğum oranları, son yıllarda anne yaşı ve etnik kökene göre değişmekle birlikte, tüm canlı doğumların% 3'ünden fazlasını oluşturduğu için artmaktadır (1, 2). Dikoryonik diamnıyotik gebeliklerde, 37 haftalık gebelik haftasından önce olan doğumlara preterm doğum denmektedir. Gestasyonel yaşa bağlı olarak, çok şiddetli preterm doğum (22-27. Gebelik haftası), şiddetli preterm doğum (28-31. Hafta) ve orta derecede erken doğum (32 ~ 36 gebelik haftası) olarak ayrılmaktadır (3). İkizlerde erken doğum riskinin, tekil doğumlardakinden 12 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (4).

İkiz gebelikler artmış perinatal morbidite ve mortalite nedeniyle yüksek riskli gebeliklerdir. Çoklu gebelik, preeklampsi, gebelik hipertansiyonu, maternal anemi ve venöz tromboembolizm oranlarının artması, gebelik diabeti gibi kötü maternal sonuçlarla ilişkilidir (5).

İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'nün (NICE) yardımcı üreme teknolojileri (ART'ler) sırasında tek bir embriyo transferi (SET) evrensel kullanımıyla çoğul gebeliği azaltma girişimlerine rağmen (6), ART gebeliklerde, ikiz doğum oranı yüksektir. Başarılı in vitro fertilizasyon (IVF) prosedürlerinin % 24'üne kadarı çoğul gebelikle sonuçlanmaktadır (5).

Preterm doğum sadece hamilelik sırasında hastaneye yatışın ana nedenlerinden biri değil, aynı zamanda yenidoğan bebek ölümleri ve bebek ölümlerinin ana nedenlerinden biridir (7, 8), doğumdan sonra ciddi fatal ve nörolojik ve diğer kalıcı komplikasyonlara neden olmaktadır (9).

Bu perinatal mortalitenin çoğu prematürite tarafından yönlendirilir. İskoçya'da ikizlerin% 50'sine erken doğum yapılır (37 haftadan daha az) ve yaklaşık% 20'si 34 haftadan önce doğum yapar.(10) ABD'den elde edilen rakamlar benzerdir: ikizlerde 12 kat daha yüksek preterm doğum oranı, ikizlerde% 9.7 iken tek başına% 9.7 bulundu (oran oranı [OR] 12.8,% 95 güven aralığı [CI] 12.6–12.9) (2).

Tek gebelikte, yenidoğanlara kıyasla, ikiz gebeliklerin yenidoğan bebekleri de doğuştan anomaliler, serebral palsi, intrauterin büyüme kısıtlaması ve ölü doğum gibi

olumsuz sonuç riski yüksektir. Tüm canlı doğumların sadece% 3'ü ikiz gebelik olmasına rağmen, (5) ikiz bebek, yoğun bakım ünitesinin% 15'ini oluşturmaktadır (5). MBRRACE - UK (Anneler ve Bebekler: Birleşik Krallık'taki Denetimler ve Gizli Soruşturmalarda Riskin Azaltılması) raporuna göre, ikizlerde perinatal ölüm oranı, tekil gebeliklerden üç kat daha yüksektir (11).

Preterm doğum eyleminin çoğul gebelikte öngörülmesi için en çok araştırılan iki yönte; servikal uzunluk ve fetal fibronektin çevreleyen kanıtlar aşağıda özetlenmiştir (12).

Preterm doğumun öngörülmesinde en sık kullanılan yöntem gebeliğin ikinci trimesterindeki servikal uzunluktur (13). İkinci ve üçüncü trimesterde transvajinal ultrason ile ölçülen servikal uzunluk, ikiz gebeliğin erken doğumu için iyi bir belirleyicidir. 20-24 gebelik haftalarında bakılan servikal uzunluğun ≤ 36.5 mm ve ≤ 33.5 mm olması preterm doğumun sırasıyla < 32 hafta ve < 34 haftadan önce olacağını öngörebilir. 28-32. Gebelik haftalarında servikal uzunluk 17.5 mm ve 18.5 mm altında ise sırasıyla preterm doğumun < 32 hafta ve < 34 haftadan önce olacağını öngörebilir (14).

Servikal uzunluk ölçümü; ikiz gebeliği olan asemptomatik kadınlarda 16 kohort / kesit kesitsel çalışmanın 2010 meta-analizi (n = 3213) , ikizleri olan asemptomatik kadınlarda, servikal uzunluğun < 25 mm olması durumunda, 28. gebelik haftasından önce% 25 doğum riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15).

İkiz gebeliği olan asemptomatik kadınlarda, 20–24. Haftalarda servikal uzunluk ölçümünün spontan preterm eyleminin iyi bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılır (12).

Fetal fibronektin; NICE İkiz gebeliği olan asemptomatik kadınlarda, fetal fibronektin (fFN) kullanılmasını önermez. Asemptomatik ikiz gebelikte preterm doğumun öngörülmesi için 2010 yılında yapılan, 11 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde (15), fFN kullanımının yalnızca sınırlı bir tahmin doğruluğu olduğu ve pozitifliğine nazaran negatif öngörü oranlarının daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. 34.

gebelik haftasından önce test pozitifliği preterm doğum riski öngörmede % 33, 34 haftadan önce testin negatif gelmesi preterm doğum riskini öngörmede % 6 etkilidir.

Korioamnionitin, doğumda çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde, doğumda timik boyutunda belirgin bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (16). Preterm PROM'lu 24-35. Gebelik haftaları arasında 21 hastanın fetal timuslarının incelendiği bir çalışmada, Preterm PROM ve korioamniyonitli kadınlarda fetal timus büyüklüğü azalttığı belirtilmiştir. Fetal timus ölçümü, preterm PROM olgularında erken bir korioamniyonit teşhisine izin verebilir (17). Borgelt ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada birinci trimester timus büyüklüğü ve maternal hastalıklar ve fetal sonuç ile korelasyonun değerlendirilmesi sonucunda fetal timus volümünün preterm eylem ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır ($p<0.001$) (18).

Küçük fetal timus ile obtetrik sonuçların sistematik derlemesi ile 1744 fetüsün değerlendirildiği bir metaanalizde fetal timus küçüklüğünün , erken preterm doğum riski, korioamniyonit, yenidoğan sepsisi ve morbidite riski ile ilişkili olduğu, ancak intrauterin büyüme kısıtlaması ve preeklampsi ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (19).

Bu çalışmadaki temel amaç, kliniğimizde takip edilen, dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde preterm doğumu öngörmede, ikinci trimester döneminde bakılan fetal timus volümünün bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1.Preterm Eylem:

2.1.1. Terminoloji:

Erken doğum, preterm doğum, prematür doğum, prematür preterm doğum, gibi adlandırmalar almakla birlikte, gebeliğin doğum zamanında erken olan doğumlar için kullanılmaktadır.

Türkiyede preterm doğum oranı %12 (20) olup bu oran 134 ülkenin değerlendirildiği dünya ortalamasında ise %5 ila %18'i (21) civarındadır. Ortalama 10 bebekten biri erken doğmaktadır (22). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iki yıllık verilerin incelendiği bir çalışmada ise preterm doğum oranı, Türkiye ortalamasına yakın olarak %13,59 olarak belirlemişlerdir (23).

Diamniyotik-dikoryonik ikiz gebeliklerde, perinatal ölüm ve sakatlığın temel sebebi spontan preterm doğumdur (19). 2017 yılındaki doğum oranları incelendiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 37. gebelik haftasından önce görülen preterm ikiz doğumların oranı % 33,3 olarak saptanmıştır (24).

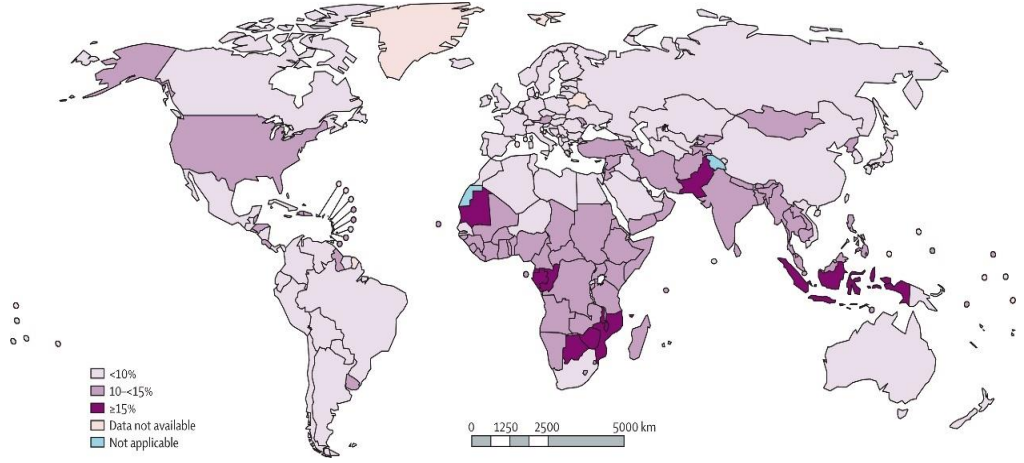
2.1.2. Tanımı:

Fetal viabilitenin başlangıcı olan 24. Hafta ile miad zamanı olan 37. hafta arası doğum, preterm doğum olarak tanımlanır.

Erken veya erken doğum ve fetal olgunluk, yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenleridir. Preterm doğum 37. haftadan önce servikal değişikliklerle uterus kasılmaları olarak tanımlanır. Altta yatan koşulların çoğu, tüm gebeliklerin %5 ila %18'iyle ilişkili olan ve yenidoğan ölümünün önde gelen nedeni olan erken doğumla sonuçlanır (25).

2.1.3. Epidemiyolojisi:

Preterm doğum, beş yaş altı ölümlerin ve dünya çapındaki nörogelişimsel bozulmaların önde gelen nedenlerinden biridir; önemli bir halk sağlığı sorunudur (26).



Tablo 1: 2010 yılında dünya geneli preterm doğum haritası (27)

Preterm doğum insidansını ve risk faktörlerinin değerlendirdiği 2010 yılındaki bir araştırmada, dünya genelinde canlı doğumların % 11'i (15 milyon bebek) 37. gebelik haftasını tamamladı. Bu doğumların yaklaşık %85'i erken-geç erken doğmuş bebekler (32-36 hafta), %10'u çok erken doğmuş bebekler (28-31 hafta) ve %5'i ise aşırı erken doğmuş bebeklerden (<28 hafta) oluşmaktadır. Fransa'da prematüre doğum her yıl 60.000 yenidoğan ile ilgilidir, bunlardan 12.000'i doğum haftası 32 haftadan önce doğar. Bunların yarısı spontan doğum eyleminden veya membranların erken yırtılmasından sonra verilir ve diğer yarısı sağlayıcı tarafından başlatılan erken doğumlardır. Sosyodemografik, obstetrik, psikolojik ve genetik faktörler dahil olmak üzere, erken doğum ile ilgili çeşitli maternal, paternal ve çevresel faktörler de söz konusudur. Doğum anındaki gebelik yaşı, neonatal mortalite ve kısa ve uzun süreli morbidite ile yakından ilişkilidir. Gebelik komplikasyonları ve doğum içeriği de yenidoğan sonuçları üzerinde etkilidir (28).

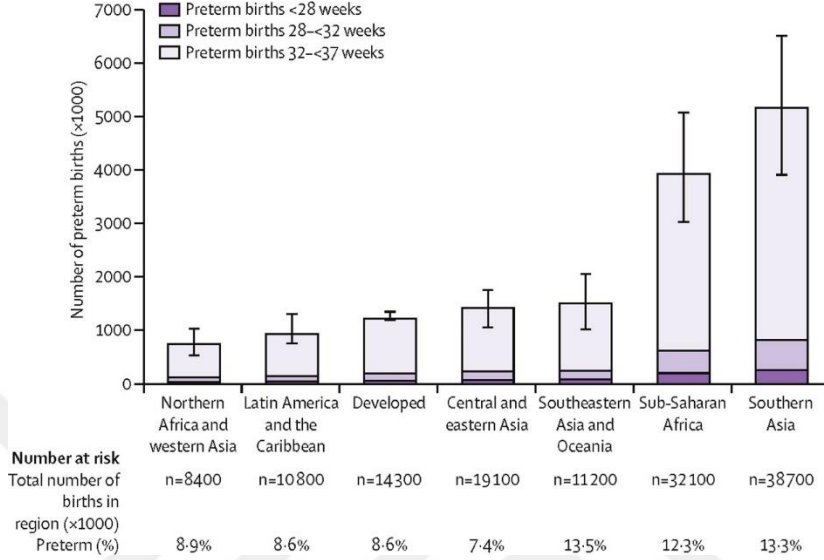
2.1.4. Risk faktörleri:

1.Genel Özellikler

Anne özellikleri;

Etnisite, sosyoekonomik statü ve vücut kitle indeksi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili görünmektedir.

Afrika ve Afro-Karayıpler olarak sınıflandırılan kadınların, Preterm doğum için yüksek risk altında olduğu kabul edilir. Farklı etnik kökenlere sahip kadınlarda gebeliğin fizyolojik süresinin farklı olduğu ve Afrikalı ve Afro-Amerikan kadınların daha kısa süreli hamileliğe sahip olduğu göz ardı edilmemelidir (29).



Grafik 1. 2010 yılında kıtalar arası preterm doğum oranları grafiği (27)

BMI ne kadar yüksek olursa, özellikle aşırı erken doğum için risk de o kadar yüksek olur (30). İn-vitro fertilizasyon (IVF) ile oluşan tekil gebeliklerin erken doğum riskinde artış olduğu bilinmektedir (31).

2. Tıbbi özgeçmiş

Maternal periodontal hastalık, erken doğum ile ilişkilidir. Periodontal hastalık, preterm eylem riski potansiyeli taşıdığından ağızdaki mikrobiyal patojenlerin kana salınımı ve gebelik esnasında gestasyonel yaş ilerledikçe maternal dolaşımında iltihabi mediatörler özellikle prostaglandinlerde artış görünüyor. Bu durumda preterm eylem tetiklenmiş olduğu bilinmektedir (32).

Servikal intraepitelyal neoplaziler nedeniyle servikal cerrahilerden LEEP de preterm doğumla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar, artmış riskin neoplazinin kendisiyle ilişkili görünmediğini, servikal cerrahi ile alakalı olduğunu göstermiştir (33).

3.Sigara içmek

Sigara içmek erken doğumla yakından ilişkili olup bu risk günlük içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Sigara içmenin erken doğuma yol açan sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu varsayılmıştır. Sigara içme ve erken doğum arasındaki ilişki, çok erken doğum (<32 hafta) için orta erken doğumdan (≥32 hafta) daha güçlü görünmektedir (34).

4.Düşük riskli gebelikler;

Erken doğum öyküsü olmayan tekiz gebelikler,

Aseptomatik bakteriüri;

Aseptomatik bakteriüri , idrar yolu enfeksiyonu belirtileri olmadan, gebeliklerin% 5-10'unda meydana gelen önemli bakteriüri varlığı olarak tanımlanmaktadır (35) .

Bakteriüri, çeşitli çalışmalarda düşük riskli gebe kadınlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olarak kabul edilir (36).

Bakteriyel vajinosiz;

Bakteriyel vajinoz , vajinadaki Gardnerella vaginalis , Prevotella spp., Bacteroides spp., Mobiluncus spp., Gram-pozitif koki ve genital miyoplazma dahil 15 atipik mikroorganizmaların çoğalmasından kaynaklanan anormal bir vajinal durumdur. 2003 yılında yapılan 18 çalışma ve 20.232 düşük riskli tekil düşük gebelik içeren meta-analiz, hamilelik sırasındaki bakteriyel vajinozun, düşük yapma riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve preterm doğum (37) .

Servikal uzunluk,

Gebelik ortası kısa serviksli kadınlarda spontan preterm doğum riski artar (38) . Gebeliğin ortası servikal uzunluğu ≤35 mm olan ve bilinen herhangi bir risk faktörü

olmayan düşük riskli tekil gebeliklerde, 37. gebelik haftasından önce spontan preterm doğum riski% 13'tür (38).

Düşük riskli bir popülasyonda kısa servikal uzunluk için gebelik ortası taramasının rolü halen rutin olarak önerilmemekle birlikte tartışılmaktadır (39).

Fetal fibronektin,

Fetal fibronektin amniyotik sıvı , membranlar ve plasenta dokusu servikal ve düşük konsantrasyonlarda normal olarak mevcut olan bir glikoprotein vajinal salgılarda gebeliğin 18. ve 34. haftaları arasında tespit edilebilen proteindir. Kesin işlevi belirsiz olsa da, fetal membranlar ve desidua arasında yapıştırıcı gibi işlev görmektedir.

Fetal fibronektinin, doğumdan önce membranlara veya placentaya mekanik ve enfeksiyon aracılı hasar vermesi yoluyla salındığı varsayılır. Yüksek fetal fibronektin konsantrasyonları, artmış (preterm) doğum olasılığını göstermektedir (40).

Düşük ve yüksek riskli singleton ve ikiz gebelikler de dahil olmak üzere tüm hamile popülasyonlarda ve özellikle de erken doğum belirtileri olan kadınlarda erken doğumun en etkili prediktörlerinden biridir (41).

Bazı araştırmalar verilerin yeterince etkili olmadığını ifade etmektedir. Tekiz gebeliği olan nullipar kadınlar arasında, kantitatif vajinal fetal fibronektin ve seri transvajinal ultrason servikal uzunluğu spontan preterm doğum için düşük prediktif doğruluğa sahip olduğu ve bu sebeple bu tür kadınların bu testlerin rutin kullanımını desteklememektedir (42).

5.Yüksek riskli gebelikler

Multipl gebelikler

Preterm doğum; İkiz gebeliklerin % 50'sinden fazlasında 37. gebelik haftasından önce olmakla birlikte çoğul gebeliğe sahip olguların incelendiğinde , tüm erken doğumların % 20'sini kapsamaktadır (43).

Koryonisite

Koryonisite, ikizlerde preterm eylem gelişimine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir.

Monokoryonik diamniyotik ikizler, preterm doğum ve doğum öncesi komplikasyonları için dikoryonik-diamniyotik ikizlere göre daha yüksek risk altındadır. 1407 ikiz gebeliğin değerlendirildiği bir retrospektif kohortta, 28 haftadan önce doğum oranı, dikoryonik ikizlerinde % 7 iken, monokoryonik ikizlerde ise % 11'di. 32. haftadan önce doğum oranı karşılaştırıldığında ise sırasıyla % 18 ile % 26' idi (44) .

Monokoryonik diamniyotik ikizler de fetal ölüm (term döneminde bile), nekrotizan enterokolit ve nörolojik morbidite açısından yüksek risk altındaydı. Monokoryonik ikizlerinde prematürite ve morbiditenin önemli bir katkısı ikizden ikize transfüzyon sendromudur. Yaklaşık 10.000 ikiz gebelikle ilgili çok merkezli bir çalışmada, dikoryonik ikiz grubunda %16, monokoryonik ikiz grubunda 34 haftadan önce doğum oranı % 24' idi (45).

Monokoryonik ikizlere özgü prematüre oranlarını etkileyen diğer komplikasyonlar, seçici intrauterin büyüme kısıtlaması (sIUGR) ve ikiz anemi-polisitemi sekansı olarak belirlenmiştir(46).

Bakteriyel vajinozis

Düşük riskli tekil gebeliklerin aksine, ikiz gebeliklerde bakteri vajinozunun varlığı, spontan preterm doğum riskinin artmasıyla ilişkili görünmemektedir (47).

Servikal uzunluk

İkiz gebeliklerde servikal uzunluk ölçümleri ve preterm doğum tahmini ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Saccone ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, bir gebelik ortası servikal uzunluk ölçümünün, ikiz gebeliklerde spontan preterm doğumun iyi bir belirleyicisi olarak değerlendirilemeyeceğini bildirmiştir (48). Buna karşılık, çoğul gebelik ve kısalmış serviks olan kadınlar için çeşitli girişimler (örn. Progesteron) test edilmektedir , ancak şu anda mevcut veriler çoğul gebeliklere sahip tüm kadınların rutin taramasını haklı çıkarmak için yeterli klinik yararı

göstermemektedir (49). Bu nedenle, çoklu gebeliklerde rutin servikal uzunluk taraması önerilmemektedir (50).

Fetal fibronektin

Fuchs ve ark. ikiz gebeliğe sahip asemptomatik kadın hastada, erken doğumu öngörmede fetal fibronektin testinin doğruluğunu değerlendirdiği çalışmada 32, 34 ve 37. haftadan önce erken doğum tahmininde yalnızca sınırlı bir doğruluk tespit edildi. Ek olarak, başka çalışmada ise asemptomatik kadınlarda 32. gebelik haftasından önce preterm doğum tahmini için benzer hayal kırıklığı yaratan sonuçlar bulmuştur (41).

6.Erken preterm doğum yapan kadınlar

Preterm doğum için en önemli risk faktörü, bir önceki preterm doğumdur.

Spontan preterm doğum öyküsü olan olgular preterm doğum için yüksek riskli olarak kabul edilir ve 37 haftadan önce spontan preterm doğum nüksü ortalama %20 taşır (51). Risk indeks gebelikte gebelik yaşı azaldıkça ve spontan erken doğum sayısı arttıkça artmaktadır (52).

Amerikan doğum kayıtlarına dayanan 1995 ve 2000 yılları arasında yapılan bir retrospektif çalışma da 35 haftadan önce preterm doğum riski;

-Nullipar olgular için (n = 635) risk %32,9

-Preterm doğum öyküsü olmayan multipar olgular (n = 418) için risk %23

-preterm doğum öyküsü olan multipar olgular (n = 215) risk % 37.7 olarak belirlenmiştir (53).

Servikal uzunluk

Preterm doğum öncesi kadınlarda kısa servikal uzunluk taramasını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu yüksek risk grubunda, daha sonraki bir gebelikte servikal uzunluk <25 mm artmış preterm doğum riski ile ilişkilidir (15).

Preterm doğumu olan olgularda, servikal uzunluk ölçümü, preterm doğumun önlenmesine yönelik müdahalelerden faydalanabileceğinden, 24 gebelik haftasından önce seri servikal uzunluk (haftalık) ölçümleriyle taranmalıdır (4).

Fetal fibronektin

Fetal fibronektin ile spontan preterm doğumun nüks oranı arasındaki ilişki değerlendirildiği pek çok çalışma olup, Iams ve ark. tekiz gebeliklerde spontan preterm doğum öngördürücüleri üzerine yaptığı bir çalışmada 37. gebelik haftasından önce spontan preterm doğum yapmış 378 kadını, spontan preterm doğum öyküsü olmayan 904 kadın ile karşılaştırdı. Burada, fetal fibronektinin, preterm doğum öyküsü olan kadınlarda en iyi tek belirteç olduğu ve kısa bir servikal uzunluğun da nüks riskine bağımsız olarak katkıda bulunduğunu belirtir. Servikal uzunluğu ≤ 25 mm olan olgularda, fetal fibronektin testi pozitif olan kadınlarda nüks riski % 64, fetal fibronektin testi negatif olanlarda ise bu risk % 25 idi (54). Spontan preterm doğum öyküsü olan hastalarda fetal fibronektin ile tekrarlayan preterm doğum arasında aynı sonuçları elde edemeyen çalışmalarda olup prospektif daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55).

Asemptomatik tekil gebeliklerde, şu ana kadar fetal fibronektin testlerinin klinik değerini destekleyen kesin kanıt yoktur (40).

Erken doğum için risk faktörleri (56)

Önceki OB / GYN geçmişi
▪ Önceki PTB
▪ Önceden servikal cerrahi (örneğin, koni biyopsisi, LEEP)
▪ Çoklu D & Es
▪ Rahim anomalileri
Anne demografisi
▪ <17 veya > 35 yaş
▪ Düşük eğitim seviyesi (örneğin, <12 sınıf)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tek medeni durum
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düşük sosyoekonomik durum
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kısa yorumlama hamileliği aralığı (örn. <6 ay)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diğer sosyal faktörler (örneğin, tıbbi bakıma yetersiz erişim, fiziksel istismar, kültürleşme)
<p style="text-align: center;">Beslenme durumu / fiziksel aktivite</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI <19 kg / m² veya gebelik öncesi ağırlığı <50 kg (<120 lb)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kötü beslenme durumu
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzun çalışma saatleri (örneğin, > 80 saat / hafta)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sert fiziksel emek (örneğin, vardiyalı çalışma, > 8 saat ayakta)
<p style="text-align: center;">Güncel anne / hamilelik özellikleri</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma (örneğin, IVF)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Çoklu gebelik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fetal bozukluk (örneğin, kromozom anomalisi, yapısal anormallik, büyüme kısıtlaması, ölüm vb.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vajinal kanama (örneğin 1st ve 2nd üç aylık dönem, plasenta previa, plasenta dekolmanı)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poli veya oligohidramnios
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maternal tıbbi durumlar (örneğin, hipertansiyon, diyabet, tiroid hastalığı, astım, vb.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gebelikte maternal abdominal cerrahi

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psikolojik sorunlar (örneğin, stres, depresyon)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olumsuz davranışlar: <ul style="list-style-type: none"> • Sigara içmek (örneğin, tütün) • Ağır alkol tüketimi • Kokain • Eroin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfeksiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel vajinoz • Trikomonas • Klamidya • Sifiliz • Frengi • İdrar yolu (örneğin, asemptomatik bakteriüri, piyelonefrit) • Şiddetli viral enfeksiyon • Rahim içi enfeksiyon
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 ila 28 hafta arasında kısa servikal uzunluk
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 22 ila 34 hafta arası pozitif fFN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rahim kasılmaları

Tablo 2. Preterm eylem için risk faktörleri

2.1.5. Sınıflandırma:

Tahminen 15 milyon bebek her yıl çok erken doğuyor. Bu 10 bebekten 1'inden fazlası. Preterm doğum komplikasyonları nedeniyle her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk ölmektedir. Hayatta kalan birçok kişi, öğrenme ve görme ve görme sorunları dahil

olmak üzere yaşam boyu sakatlık yaşar. Küresel olarak, prematüre 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir. Ve güvenilir verilere sahip hemen hemen tüm ülkelerde, erken doğum oranları artmaktadır (22). Bu sebeple preterm doğum önlenabilirliği açısından sınıflandırılması gerekliliği doğmuştur.

Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre;

Ekstrem preterm : 28 hafta altı

Çok erken preterm: 28 hafta ile 32 hafta arası

Geç preterm: 32 ile 37 hafta arası olarak değerlendirilmektedir (57).

Neonataloji olarak ise doğum ağırlığına göre de bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre;

Düşük doğum ağırlığı (LBW): <2500 gram

Çok düşük doğum ağırlığı (VLBW): <1500 gram

Son derece düşük doğum ağırlığı (ELBW): <1000 gram olarak adlandırılmaktadır(58).

Gebelik yaşı kriterleri	
Dünya Sağlık Örgütü(57)	
Erken-geç erken preterm	32 - <37 hafta
Çok erken doğmuş	28 ila <32 hafta
Son derece preterm	<28 hafta
Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri	
Erken	<37 hafta
Geç preterm	34 ila 36 hafta

Erken preterm	<34 hafta
Doğum ağırlığı kriterleri(58)	
Düşük doğum ağırlığı (LBW)	<2500 gram
Çok düşük doğum ağırlığı (VLBW)	<1500 gram
Son derece düşük doğum ağırlığı (ELBW)	<1000 gram

Tablo 3: Preterm doğum için tanımlar

Preterm doğumun alt gebelik yaşı sınırı 20 + 0 gebelik haftasıdır. <20 haftalık bir doğum, ABD'de hamilelik kaybı, düşük veya kendiliğinden kürtaj olarak adlandırılır. Preterm doğumlar, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve başlangıç faktörü ile tanımlanır (örn., Kendiliğinden preterm doğum, tıbbi olarak belirtilen erken doğum).

2.1.6. Patofizyolojisi:

Progesteron gebeliğin devamı için esas hormondur. Bugüne kadar incelenen tüm canlı türlerinde, hamileliğin oluşması ve sürdürülmesi için esastır (59). Progesteronla ilgili ilk çalışmalarda progesteronun blokajı üzerine hipotezler ortaya atıldı. Buna göre, progesteronun aktive edildiği çalışmalarda uterusun aktive olmadığı ve doğum başlamasını bloke ederek gebeliği sürdürdüğünü gösteriyor. Gebeliğin mukavemetini sağlıyor. Bu modelin anlamı uterusun kontrakte olmamasının varsayılan bir fenotipik özellik olmadığı, bunun yerine progesteron tarafından aktif olarak uyarıldığı ve progesteronun çıkarılması ile, uterus kontraksiyona yol açtığıdır. Bu durum, progesteronun uzaklaştırılmasının ya da işlevinin bozulmasının hamileliğin her aşamasında doğum eylemine neden olduğu birçok farklı türe ait çalışmalardan bilinmektedir(60).

Progesteronun gebe uterus üzerindeki etkilerini, öncelikle, miyometrial, servikal ve desidüal membran hücreleri üzerinden, nükleer progesteron reseptörü (PR) izoformları, PR-A ve PR-B ile etkileşimi ile gösterir (61). Gebeliğin sürdürülmesinde PR aracılı etkinin önemi, PR antagonistlerinin gebeliğin herhangi bir aşamasında

uygulanmasının doğumu tetiklediği gerçeğiyle açıklanmaktadır (62, 63). PR sinyallerinin bozulması miyometrial uyarılabilirliği ve kontraktiletiyi arttırır, servikal yumuşama ve dilatasyona yol açar. Desiduada ise inflamatuvar aktiviteyi arttırır. Bu nedenle, doğum zamanı oluşan progesteron bloğu, uterin hücrelerde progesteron / PR aracılı mekanizmalar yoluyla çalışır ve sadece PR aktivitesinin inhibisyonu veya bozulması, doğumu başlatmak için yeterli olur.

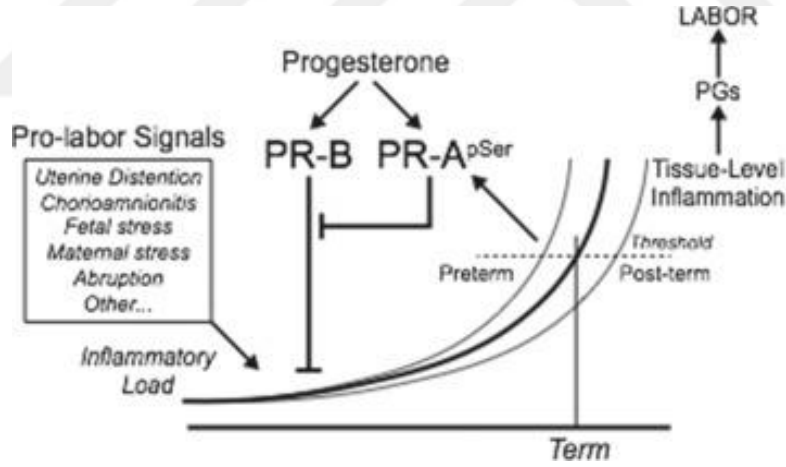
İnsan miyometrial hücrelerinde ve term zamanında yapılan çalışmalar, fonksiyonel progesteron çekilmesi için çeşitli olası mekanizmalar ortaya koymaktadır. Bunlardan birincisi; PR-B'nin transkripsiyonel aktivitesinin (64, 65) PR-A aracılı inhibisyonunun tetiklenmesi ; ikincisi miyometriyal hücrelerde PR transkripsiyonel aktivitesini (66) azaltan PR ko-aktivatör seviyelerinin azalması ; üçüncüsü PR transkripsiyonel aktivitesinin, miyometriyumda doğumun başlangıcı ile bağlantılı olarak ve pro-enflamatuar / doğumu aktive edici uyanlarına (67) yanıt olarak artan NFAB transkripsiyon faktörü kompleksi tarafından inhibe edilmesi; ve dördüncüsü progesteronun, PR ligand bağlama cebi için düşük afiniteye sahip bir metabolite bağlanamayan PR'lere dönüştürülmesiyle oluşur (68, 69).

PR-A / PR-B hipotezi, PR-A'nın PR-B'nin transkripsiyonel aktivitesini inhibe ettiği, insan miyometriyal hücreleri de dahil olmak üzere çoklu hücre tiplerindeki gözlemlere dayanmaktadır (69). Bu etki, trans-baskı olarak adlandırılır ve özellikle PR-A miktarı PR-B'nin (yani, PR-A / PR-B > 1) değerini aştığında progesteron yanıtı net azalır. Gerçekten de, PR-A, PR-A / PR-B oranı arttıkça, (70) ve termde doğum zamanında olduğu gibi PR-A miktarının artmasıyla ilişkili olarak PR-B'nin miyometrial hücrelerde aktivitesini baskılar (71, 72). Bu nedenle, insan gebeliğinde doğumun hormonal kontrolü rahim hücrelerinde PR-A fazlılığının ve aktivitesinin kontrolüne odaklanır.

Son yıllarda uterusu doku düzeyinde iltihaplanmaya dahil olan önemli bir pro-inflamatuar sitokin olan interlökin-1β'in (IL-1β) insan miyometriyal hücrelerinde fazlalığı ve trans-baskıcı aktiviteyi arttırdığını bulunmuştur (65, 73). PR-A'nın IL-1β tarafından uyarılan bölgeye özgü serin fosforilasyonu, PR-A'nın PR-B'yi trans-

baskılama ve anti-inflamatuar aktiviteyi inhibe etme kapasitesine neden olur (73). Veriler, inflammatuar uyarıcıların PR-A aracılı fonksiyonel progesteronu indüklediğini göstermektedir. Bu, inflamasyonu progesteron duyarlılığı ve fonksiyonel progesteron çekilmesinin uyarılması ile bağlayan önemli bir mekanizmadır.

İnflamasyon, doğumun başlaması için önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Uterus doku bölümlerinin her birine makrofaj ve nötrofilin aktivasyonu ve infiltrasyonu ve pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve PG'lerin ekspresyonunun artması ile karakterize iltihaplanma ile ilişkilidir (74, 75). Preterm eylem, klinik olarak sessiz üst genital sistem enfeksiyonu ve bakteriyel vajinoz, genellikle intrauterin enfeksiyon ile ilişkilidir (76). Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, pro-inflamatuar sitokinlerin (örn., IL-1 β) veya pro-inflamatuar yanıtı indükleyen faktörlerin uygulanmasının, preterm eylemi başlattığını göstermektedir (77).



Tablo 4. Preterm eylem oluşturmada inflammatuar uyarıcılar ve progesteron / PR sinyalleri arasındaki fonksiyonel etkileşim için çalışma modeli.

Gebelik boyunca uterus dokularının, intrinsik (örneğin, uterus distansiyonu) ve ekstrinsik (örneğin, intrauterin enfeksiyon) kaynaklardan oluşan doğum öncesi stres etkeni sinyallere maruz kalması önerilmektedir. Doğum öncesi sinyallerinin net etkisi

uterus dokuları üzerine ilerleyen gebelikle birlikte giderek artan bir “inflatuar yük” oluşturmaktadır. Gebelikte, myometriumda temel olarak PR-B ile etki eden progesteron , anti-inflatuar etkiler oluşturur. İnflatuar yük uyaranlarına karşı duyarlılığı azaltılmasına rağmen gebeliğin ilerlemesi ile birlikte, uterusun artan inflamatuvar yüke maruz kalması baskılanamaz. Böylece PR-A'nın inflamasyona bağlı bölgeye özgü serin fosforilasyonuna yol açar. PR-B'nin trans-baskılayıcı aktivitesi ise progesteron / PR anti-inflatuar aktivitesinin fonksiyonel olarak geri çekilmesine yol açar ve inflamatuvar yük giderek artar. Bu, doku düzeyinde iltihaplanmaya ve uterus dokusunu kontrakte durumuna dönüştüren lokal PG üretiminin artmasına yol açar. Bu hipoteze göre, doğumun zamanlaması, inflamatuvar yük artışı döngüsüne ve inflamatuvar yük eşiği seviyesi tarafından belirlenir. Bu nedenle uterusun kolay uyarılabilirliği ve artan intrauterin sitokinlerin birikimi preterm eylem ile intrauterin enfeksiyon ilişkisini açıklar (60).

İnflatuar yükün en bilinen etiyojisi, klinik enfeksiyondur. Aynı şekilde, enfeksiyonun, erken gebelik haftasında oluşması, özellikle vakaların %25-40'ını oluşturan spontan preterm doğumun önde gelen nedenlerinden biridir. 23. gebelik haftasında doğan hastaların yaklaşık %79'unda plasental ve amniyotik sıvı kültürlerinde bakteriyel kolonizasyon saptanmıştır . Pozitif kültür olasılığı, 31 ila 34 hafta arasında gebelik veren kadınlarda yaklaşık %11'e düşer. Bu kültürlerden izole edilen en yaygın organizma ise Üreaplazma ureliticum'dur (78). Preterm doğum nedeniyle doğum yapan gebeliklerden alınan dokularda, antepartum dönemde belirgin enfeksiyon tespit edilemese bile, lokal doku düzeyinde inflamasyon mevcuttur. Patojenik enfeksiyonla birlikte intrauterin kolonizasyon, iltihabi kemokinleri ve lokal doku düzeyinde iltihaplanmaya neden olan sitokinleri arttırır. Bu gibi inflamatuvar değişiklikler normalde de görülmekle birlikte, erken dönemde oluşan enfeksiyon, patojenlerin varlığı, sinyal kaskadı ve fonksiyonel progesteronun geri çekilmesini başlatan lokalize bir inflamatuvar reaksiyonu teşvik edebilir(60).

Enfeksiyonun yanı sıra, koryon-desidual kanama, preterm doğum için başka bir yaygın risk faktörüdür (79, 80). Fizyolojik olarak kanama olayları, trombinin aktivasyonuna bağlı pıhtılaşma yolağını aktive eder. Kanın pıhtılaşmasına ek olarak, trombin ayrıca proteazla aktive edilmiş reseptörler (PAR) yoluyla hücre sinyallerine

katkı sağlamaktadır. Uterusta, trombin aktivasyonu, desidua (81)'da sitokin ekspresyonunu artırır ve inflamatuvar yüke ikincil bir yük bindirerek inflamasyonu artırır. 78 İn vitro çalışmalar trombin aktivasyonunun, progesteronun desidua ve fetal membranlar üzerindeki etkisini inhibe ettiğini göstermektedir (82).

Yoksulluk, düşük anne vücut kütle indeksi (BKİ) gibi kötü beslenme, evlenmemiş olmak ve ırkçı bir azınlığın parçası olma gibi demografik stresler de preterm doğum riskinin artırmaktadır (83, 84). Bu tür demografik risk faktörleri, anormal derecede artmış anne kortizolüne yol açan kronik strese neden olabilir. Doğum zamanına aşağı yönde etkisi açık olmasa da, aşırı maternal kortizole maruz kalmanın fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin gelişimini değiştirdiği ve / veya doku düzeyinde erken PG sentezine yol açtığı öngörülmektedir (60).

2.1.7. Tanısı:

Preterm doğuma yol açan etyolojiler göz önüne alındığında, erken doğumun klinik olarak tanınması, doğumun başlangıcının biyofiziksel özelliklerine dikkat etmeyi gerektirmektedir. Uterusun patolojik kasılma nadiren görülür; rahim boynu kasılmaları klinik olarak belirginleşmeden önce servikal olgunlaşma ve desidüal membran aktivasyonu hemen hemen her zaman devam etmektedir. Bu sebeple, gebe bir kadın gebeliğin ikinci yarısında birkaç saat devam eden tekrarlayan abdominal veya pelvik semptomlar bildirdiğinde preterm doğum düşünülmelidir. Pelvik basınç, artan vajinal akıntı, sırt ağrısı ve menstrasyon benzeri kramplar gibi preterm doğum belirtileri normal gebelikte sık görülür. Kasılmalar, serviks tarafından karşılanan dirence bağlı olarak ağrılı veya ağrısız olabilir. Kapalı, sert bir servikse karşı kasılmaların ağrılı olması muhtemeldir, ancak tekrarlayan basınç veya kasılmaların devam etmesi servikal kasılmaların başlangıcından önce geldiğinde semptomlar belirgin olabilir (85).

2.1.8. Preterm eylem klinik yönetimi:

Preterm Doğum Olan Hastaların Klinik Değerlendirilmesi (86)
1. Hasta erken doğum belirtileri / semptomları ile başvuruyor
• Kalıcı kasılmalar, ağrılı veya ağrısız
• Aralıklı karın krampları, pelvik basınç veya sırt ağrısı
• Vajinal akıntının artması veya değişimi
• Vajinal lekelenme veya kanama
2.Genel fizik muayene
• Oturan nabız ve kan basıncı
• Sıcaklık
• Dış fetal kalp hızı ve kasılma monitörü
3.Steril spekulum muayenesi
• pH
• Lamda eğrelti otu manzarası
• Vajen posteriorda sıvı toplanması
• Fibronektin testi (arka forniks veya dış servikal os, kanamalı alanlardan kaçınarak)
• <i>Chlamydia</i> Kültürleri (serviks), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (serviks) ve grup B <i>Streptokok</i> (vajina ve perine dışının üçte biri)

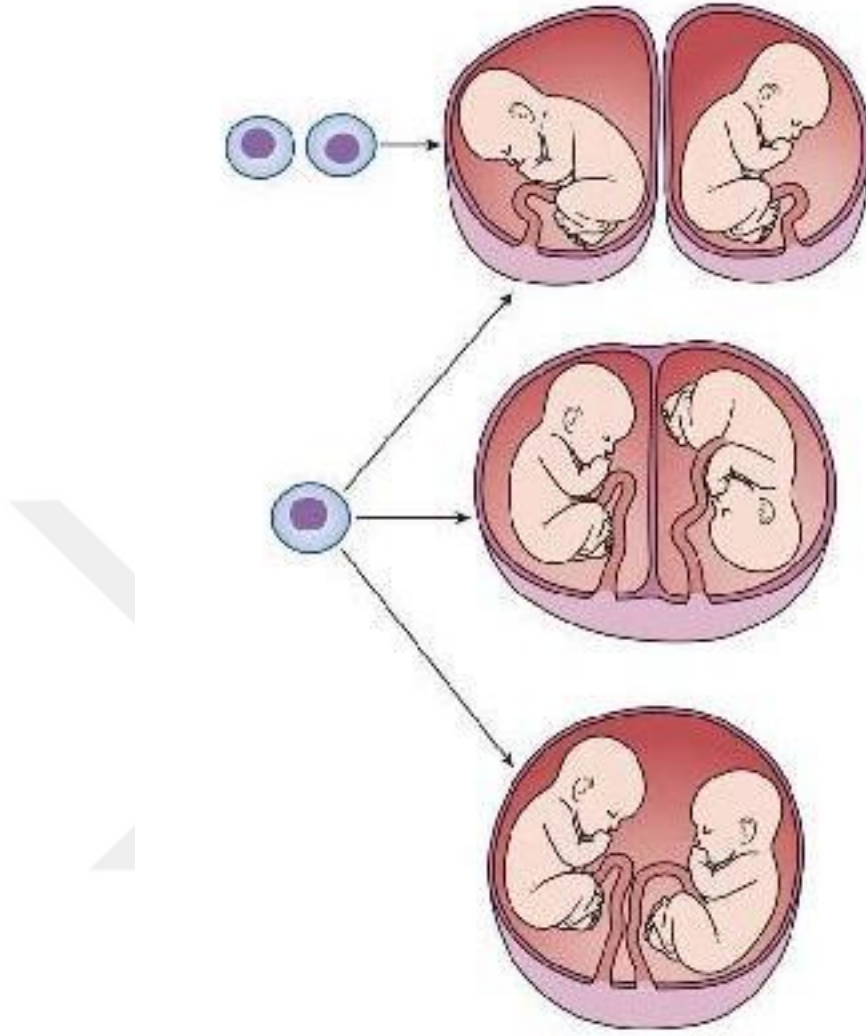
4.Transabdominal ultrason muayenesi
• Plasenta yeri
• Amniyotik sıvı hacmi
• Tahmini fetal ağırlık ve sunum
• Fetal iyilik hali
5.Servikal muayene (yırılmış membranlar dışlandıktan sonra)
a.Serviks > 3 cm genişleme, \geq% 80 etkilenmiş
• Preterm doğum teşhisi doğrulandı. Tokoliz için değerlendirin.
b.Serviks 2 ila 3 cm genişleme, <% 80 etkilenmiş
• Erken doğum eylemi şüpheli. Kasılma sıklığını izleyin ve dijital muayeneyi 30 ila 60 dakika içinde tekrarlayın. Servikal muayene bulguları değişirse, erken doğum teşhisi konur. Değilse fibronektin gönderin veya transvajinal servikal ultrason elde edin. Herhangi bir servikal değişiklik meydana gelirse, servikal uzunluk <20 mm veya fibronektin pozitifse tokoliz için değerlendirin.
c.Serviks <2 cm genişleme ve <% 80 etkilenmiş
• Erken doğum teşhisi belirsizdir. Kasılma sıklığını izleyin, fibronektin testi gönderin ve / veya servikal sonografi alın ve dijital muayeneyi 1-2 saat içinde tekrarlayın. Servikal dilatasyondaki değişiklik 1 cm, efektiflik >% 80, servikal uzunluk <20 mm veya fibronektin pozitifse tokoliz için değerlendiriniz.
6.Servikal ultrason kullanımı
• Servikal uzunluk <20 mm ve kısalma kriterleri karşılandı: erken doğum

<ul style="list-style-type: none">• Servikal uzunluk 20 ila 30 mm ve kısalma kriterleri karşılandı: muhtemel erken doğum eylemi
<ul style="list-style-type: none">• Servikal uzunluk > 30 mm: erken doğum <i>çok olası</i> bakılmaksızın kasılma sıklığı

Tablo 5. Preterm doğum açısından başvuran hastaların klinik olarak değerlendirilmesi(86)

2.1.9. Dikoryonik-diamniyotik ikiz gebelik :

Çoğul gebeliklerde, tek gebeliklere göre altı kat artmış erken doğum riski vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, erken doğumların% 15 ila% 20'si çoğul gebeliktir (tüm gebeliklerin sadece% 3'ü). İkizlerin yaklaşık olarak% 50'si ve neredeyse çoğul gebeliklerin tümü, 37 hafta tamamlamak gerekir. İkizler için ortalama 35.2 hafta, üçüzler için 32.1 hafta ve dördü için 29.7 hafta doğum süreleri vardır (87).



Grafik 2: İkiz gebeliklerin şekilde gösterimi. Üst resimde iki amniyon, iki koryon izlenmekte olan dikoryonik diamniyotik gebelik ifade edilmektedir. Orta sıradaki monokoryonik diamniyotik gebelik, en alttaki ise monokoryonik-monoamniyotik gebeliği göstermektedir.(88)

2.1.10. Dikoryonik-diamniyotik ikiz gebelik riskleri:

Tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında, ikiz gebelikler, preterm doğum riski , maternal komplikasyonlar ve mortalitenin (89) yanı sıra fetüs ve yenidoğanın morbidite ve mortalitesinde anlamlı olarak daha yüksek risk ile ilişkilidir (90, 91).

Preterm doğum ve erken doğum öncesi membran rüptürüne (PPROM) ek olarak, (1) ikiz gebelik daha yüksek gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi, (92) gebelik diyabeti (93) ve fetal büyüme kısıtlaması oranlarına sahiptir (94). Çoğul gebeliklerde sağlık harcamaları da anlamlı derecede yüksek (95).

Özetle, fetal redüksiyonda , istenmeyen gebelik kaybı riskini artırmadan, erken doğum ve PPRM, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları riskini azaltan güvenli bir işlem gibi görünmektedir (96).

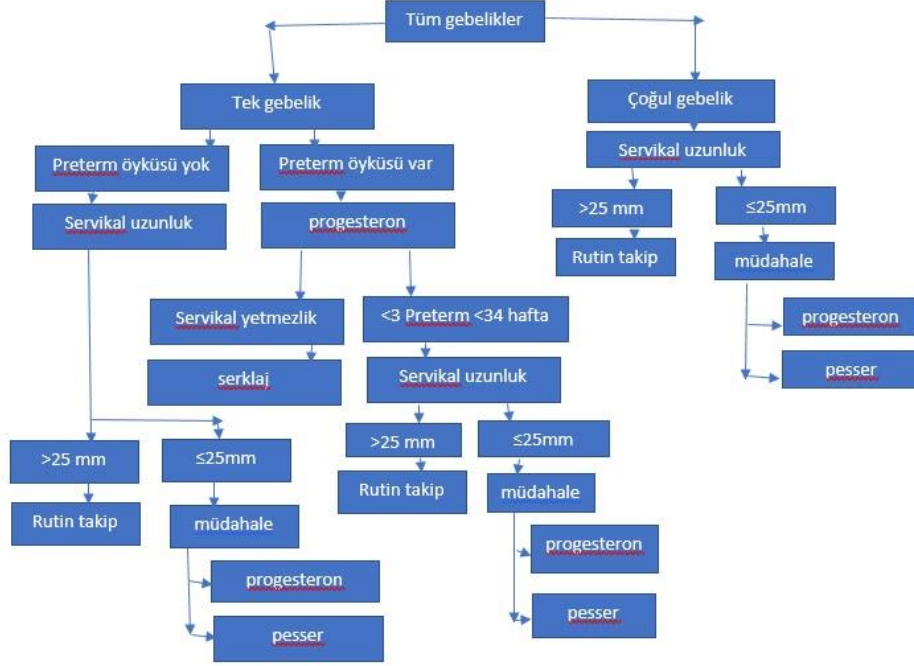
Mackie ve arkadaşlarının yaptığı, teki ölü olan monokoryonik ve dikoryonik fetüslerin incelendiği 12 çalışmada 184 gebelik sistematik inceleme ve metaanaliz ile değerlendirmiştir. Erken doğum, monokoryonik ve dikforiyonik ikiz gebeliklerin % 58.5 ve% 53.7'sini etkileyen en sık görülen olumsuz sonuçtur. Beyin görüntüleme ve nörogelişimsel komorbidite ile ilgili sonuçlar gelecekteki araştırmalar için önemli bir alandır, ancak farklı değerlendirme yöntemlerinden dolayı meta-analiz sınırlı olabilir (97).

2.1.11.Preterm doğumun önlenmesi ve yönetimi

Önleme stratejileri (98):
1. Tıbbi olarak belirtilmemiş erken doğumun önlenmesi
2. Progesteron takviyesi
3. Servikal serklaj
4. Sigara içiciliğinin önlenmesi
5. Üremeye yardımcı tedavilerinin uygun kullanımı
Tavsiye edilen diğer önlemler (98):
1. Özel preterm doğum önleme klinikleri
2. İntrauterin enfeksiyonun tedavisi

3. Beslenme ile ilgili değişiklikler
4. Maternal stresin azaltılması
5. Periodontal hastalığın tedavisi
6. Servikointraepitelyal neoplazi

Tablo 6. Preterm eylemi önleme stratejilerini gösteren (98)



Tablo 7: Tüm gebeliklerde preterm doğumun önlenmesi için olası müdahaleleri belirleyen algoritma (34).

Türkiyede yaşa bağlı embriyo transferi uygulaması ile çoğul gebelikler önlenmeye çalışılmaktadır. 35 yaş altında tek embriyo uygulaması şartı ile çoğul

gebelikler ve bu gebeliklerin yol açtığı morbidite azaltılmaktadır (99). Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğumlarda yapılan son yıllardaki azalma, kısmen Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji'nden gelen yeni tavsiyelerin bir sonucu olabileceği belirtilmektedir. Bu öneriler, preterm doğum riski yüksek olanlara progesteron tedavisi, yardımcı üreme teknolojisi için daha katı kurallar ve 39. gebelik haftasından önceki elektif preterm dönemdeki doğumların azaltılması olarak sıralanabilir (100, 101).

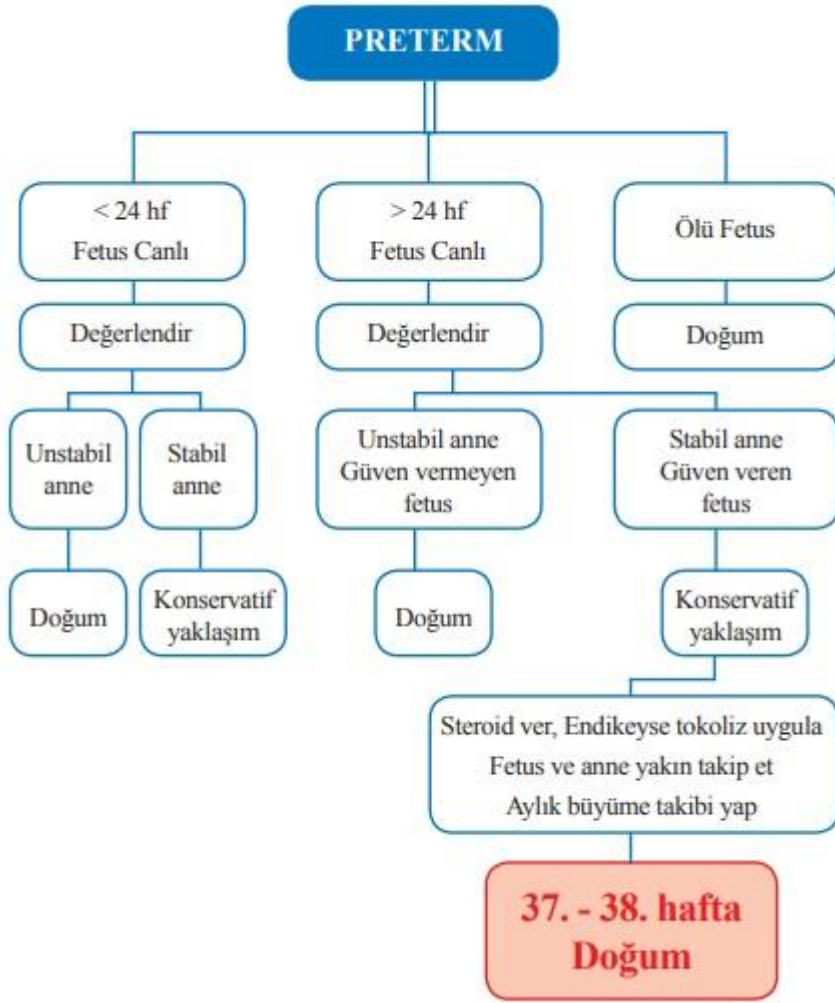
Prematüre bebekler erken ve geç çocukluk çağında morbidite ve mortalite oranlarını arttırmış, bebekler ile karşılaştırıldığında yaşamın ilerleyen dönemlerinde yardımcı olmayan gebelik oranlarını azaltmışlardır (102) .

KLİNİK ÖNERİ	KANIT DÜZEYİ
Tekil gebeliklerde spontan preterm doğum öyküsü varsa 16-24 hafta arası progesteron başla, 34 e kadar kullansın	A
Preterm doğum öngörülen olgulara tek doz celestone uygulaması önerilmektedir. 24-34 hafta arasında özellikle 32 hafta altında.	A
32 haftadan küçük olanlarda serebral palsi riskini azaltmak için nöroproteksiyon amacıyla mgso4 önerilir	B
Prostaglandin inhibitörleri ve laksiyum kanal blokerleri gibi tokolitiklerin antenatal kortikosteroid dozu tamamlanana kadar, üçüncü basamağa ulaşana kadar ve ya magnezyum sülfat proflaksisi uyulanana kadar kullanılması önerilmektedir.	A

Tablo 8: Önleme stratejileri tablosu ve kanıt düzeyi (86)

2.1.12. Preterm eylem tedavisi:

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın "Acil Obstetrik Bakım Yönetmeliği"nde preterm eylem olgularının azaltılması amaçlanmaktadır.



Tablo 9: Acil Obstetrik Bakım Yönetmeliği preterm eylem yönetimi (103)

1.Kortikosteroid tedavisi

Preterm eylem tanımlandıktan sonra, neonatal sonuçları iyileştirmek için müdahale kortikosteroiddir. Membran durumuna bakılmaksızın gebelerin yedi gün içinde doğması muhtemel ise 24 saat aralıklarla kas içine verilen iki 12 mg dozunda betametazon, veya deksametazon, 24 ile 34 hafta arasında mutlaka önerilmektedir (104, 105).

Kortikosteroid kullanımı, neonatal morbidite ve mortalitenin azalması ile ilişkilidir. Maternal kortikosteroid uygulanan olgularla, steroid uygulanmayan olgular kıyaslandığında, bebeklerde respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gelişme olasılığı daha düşüktür. Son veriler, ilk dozun yedi

günden daha önce verilmesi durumunda antenatal kortikosteroidlerin ikinci bir kurtarma dozunun, 34. gebelik haftasından önce hala erken doğum riski olan olgularda, düşünölebileceğini ifade edilmektedir (104).

2.Magnezyum sülfat

Nöroprotektif etkisi nedeniyle, antenatal magnezyum sülfatın uygulanması, bebeklerde serebral palsi oluşumunda ve ciddiyetinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (106). Bir sistematik derlemede, preterm doğum riski taşıyan kadınlarda antenatal magnezyum sülfat tedavisinin, bebeklerinde serebral palsi riskini önemli ölçüde azalttığını ortaya konmuştur (RR = 0.69;% 95 CI, 0.54 ila 0.87) (107). Magnezyum sülfat maternal komplikasyonlara neden olabileceğinden (örn. Solunum depresyonu, kalp durması), uygun kullanımın belirlenmesi için kurumsal protokollerin ardından önerilmesi önerilir (108).

3.Tokoliz

Tokolitik ajanlar, (Tablo 9) (86) antenatal kortikosteroidler ve magnezyum sülfat uygulamak ve anneyi yenidoğan yoğun bakım ünitesine sahip üçüncü basamak bakım tesisine transfer edebilmek için doğum öncesi süreyi uzatmaktır. Tokolitiklerin yenidoğan sonuçlarını doğrudan iyileştirmediği gösterilmiş ve her zaman belirtilmiştir.

<i>İL AÇ</i>	<i>DOZAJ</i>
Nifedipin (kalsiyum kanal blokerleri)	Ağızdan 30 mg yükleme dozu, sonra her 4-6 saatte bir 10 ila 20 mg (maksimum doz: günde 180 mg)
Indometazin (prostaglandin inhibitör, nonsteroidal anti-inflammatör drug)	50 ila 100 mg oral veya rektal olarak yükleme dozu, daha sonra her 4 ila 6 saatte bir 25 ila 50 mg oral olarak; amniyotik sıvı düzeylerinde potansiyel değişiklik ve fetal duktus arteriozusun erken kapanması nedeniyle 48 saatten fazla tedavi önerilmemektedir
Terbutaline (beta-adrenerjik reseptör agonist)	Dört doza kadar veya tokoliz elde edilene kadar her 20 ila 30 dakikada bir 0.25 mg deri altı,
Magnezyum sülfat	20 dakika boyunca intravenöz 6 g bolus

Tablo 10. Preterm eylem yönetimi için önerilen tokolitiklerin özeti (86, 104)

48 saate kadar doğumu geciktirmek için kullanılan birinci basamak ajanlar arasında; kalsiyum kanal blokerleri (örneğin, nifedipin, nikardipin), beta-adrenerjik reseptör agonistleri (örneğin terbutalin) ve prostaglandin inhibitörleri (örneğin indometazin) gösterilebilir(109). Sistemik bir derleme ve meta-analiz, prostaglandin inhibitörlerinin ve kalsiyum kanal blokerlerinin dört sonucu temel alarak, en iyi tokolitik olduğunu göstermektedir. 48 saatte doğum gecikmesi, yenidoğan mortalitesi, yenidoğan respiratuar distres sendromu ve maternal yan etkiler (tüm nedenler) bu dört kriteri içerir (110). Magnezyum sülfat bir tokolitik olarak kullanılabilir, ancak önemli maternal yan etkiler ile ilişkilidir. Olası maternal komplikasyonlar nedeniyle magnezyum sülfatın, beta-adrenerjik reseptör agonistleri veya kalsiyum kanal blokerleri ile birleştirilmesi durumunda dikkatli olunmalıdır. Prostaglandin inhibitörleri, daha düşük maternal yan etkileri olan magnezyum sülfat ile kombinasyon halinde kullanılabilir; Bununla birlikte, 32 haftalık gebelikten sonra prostaglandin

inhibitörlerinin kullanılması, bebekte ductus arteriosus'un erken kapanması ile ilişkilendirilebilir.

Fetal distres, korioamniyonit veya maternal instabilite varlığında tokoliz stoplanır. Kontrendikasyonlar Tablo 10'da listelenmiştir. Tokolitiklerin sürekli veya uzun süreli kullanımının doğumu geciktirdiği veya yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmemiştir, bu yüzden uzun kullanım önerilmemektedir (104).

İntrauterin fetal ölüm
Ölümcül fetal anomali
Non- immün hidrops fetalis
Şiddetli preeklampsi veya eklampsi
Hemodinamik dengesizlikle maternal kanama
Koryoamniyonit
Preterm erken membran rüptürü
Tokolizde maternal kontrendikasyonlar (ajan spesifik)

Tablo 11. Tokoliz Kontrendikasyonları(104)

4. Antibiyotikler

Intrauterin bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle 32. haftadan önce, erken doğum eylemleriyle ilişkilendirilir. Çeşitli araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, yapılan çalışmalar, erken doğum sırasında antibiyotik kullanımının, doğumun geciktirilmesinde veya erken doğum ile ilişkili yenidoğan morbiditesinin azaltılmasında etkili olduğunu gösterilmemiştir (104). Bu durum, grup B streptokok profilaksisi için ve erken membran rüptürü olan kadınlarda antibiyotik kullanılmasını öneren kılavuzlar üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

2.2. Fetal timus

Fetal timus, anterior mediastende 14 haftalık gebelik haftası kadar erken tanımlanabilir. İkinci ve üçüncü trimesterde, timüs oval, nispeten hipoeoik bir yapı olarak görselleştirilir (111).

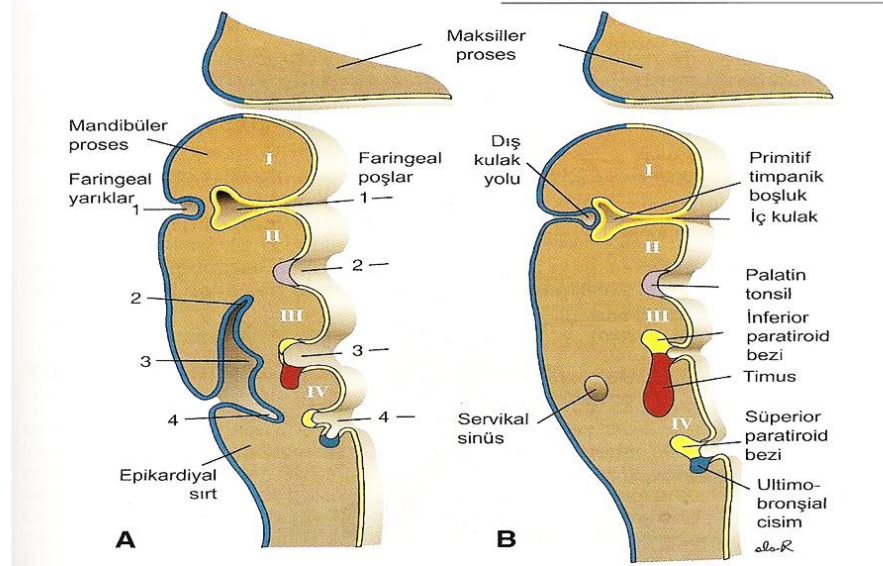
Timus, onu çevresindeki ekojenik akciğerlerden ayıran iğ şeklindeki ekojenisiteler içerir (112). Timus büyüklüğü, gebelik sırasında büyük ölçüde değişir. Timik görüntüleme ve ölçümler, doğum öncesi taramalarda rutin olarak yapılmaz. Bazı hastalıklarda uygulanabilmektedir (DiGeorge gibi).

2.2.1.Embriyoloji

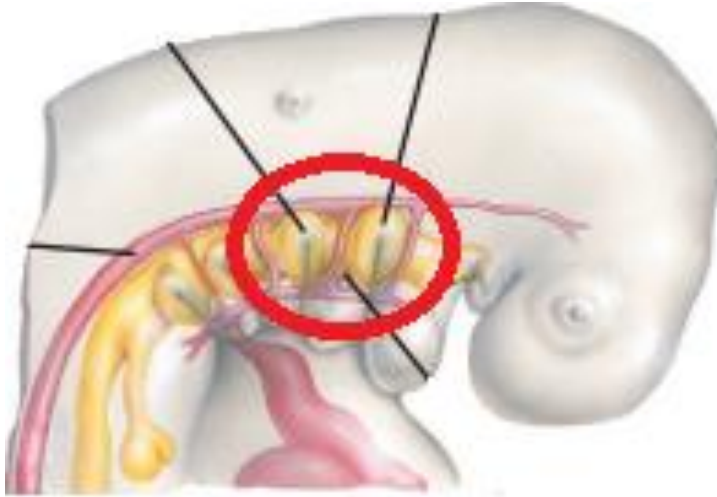
Timus, üçüncü faringeal cebin ventral bölümlerinin dış kısmında, gebeliğin altıncı hafta haftasında gelişir (Şekil 1-2). Bu üst kısımlar başlangıçta yarıklı şeklindedir. Nadiren dördüncü cebin ventral kısmı, üstünde paratiroid bezlerinin yakınında duran ilkel bir timusa dönüşür. Bu üst kısımlar, farenkse timofarengeal kanallar olarak adlandırılan tübüler yapılar ile bağlanmış olan kaudal uzamaya uğrarlar. Altıncı haftanın sonunda, timik primordia'nın bu bağlantıları, kaudal ve medial olarak göç etmeye devam eder ve lümenleri epitelyal proliferasyon ile yok olmuştur. Yedinci haftanın ortasına kadar, timofarengeal kanalların tıkanması tamamlanmıştır ve iki katı ilkel timus kütlesi orta hatta tiroit bezinin hemen altında birbirine yaklaşır. Sekizinci haftanın başında, bilateral timik primordia orta hatta birleşir, perikardiyuma bağlanır ve superior mediastene inmeye başlar. Dokuzuncu gebelik haftasında, timus anterior mediastende son pozisyonadadır. Sonradan ilkel endodermal hücrelerin Hassall korpüsküler içine dejenerasyonu ile birlikte, timusun

mesenkimal hücreler tarafından istila etmesi izler ve inişlerinin meydana geldiği uzun sapları atrofi geçirir ve kaybolur. (113).

Şekil 1

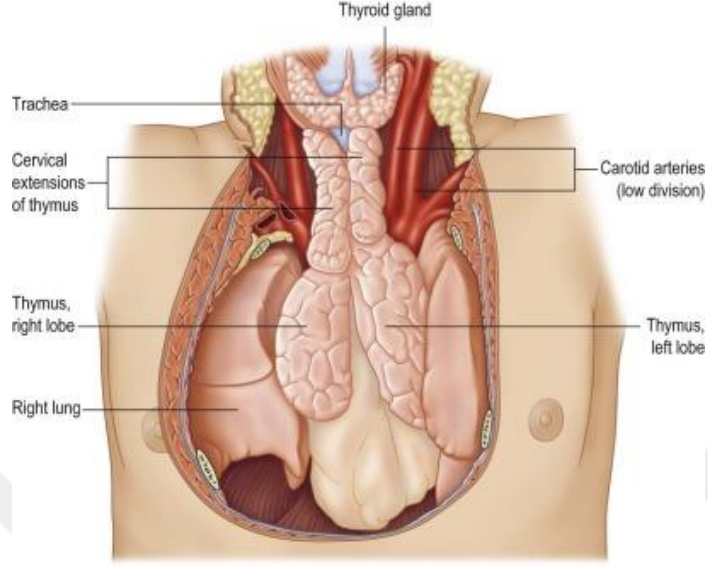


Şekil 2



Şekil 1 ve Şekil 2: Fetal yaşamda timus dokusunun geliştiği 3. Faringeal yarığın lateral ve sagittal planda görünümü (114)

2.2.2. Anatomi



Şekil 3: Timus dokusunun torakstaki yeri (115)



Resim 1: Timus dokusunun görünümü (115)

Timus ve kemik iliği iki primer lenfoid organdır. Timus, kapsüllenmiş yumuşak, iki kutuplu bir organdır; iki parça orta çizgide her lobun kapsülü ile birleşen bağ dokusu ile birleştirilir.

Vasküler yapı ve lenfatik drenaj

Arterler

İç torasik, inferior ve bazen superior tiroid arterlerden köken alan timus dalları, timusa ve çevresindeki mediastinal bağ dokusuna neden olur. Kesin bir hilum bulunmadığından, arteriyel dallar ya korteks ve medulla birleşme yerindeki timusa girmeden önce interlobar septa boyunca hareket ederler ya da timik dokuya doğrudan kapsülden ulaşırlar (115).

Venler

Timik venler sol brakisefale, iç torasik ve inferior tiroid venlerine ve bazen de doğrudan vena kava içerisine akarlar. Bir veya daha fazla damar sıklıkla sol brakisefale vene açılan ortak bir gövde oluşturmak için timusun her lobundan medial olarak ortaya çıkar ve timektomi sırasında dikkatli bir şekilde bağlanmayı gerektirir (115).

Lenfatik drenaj

Timusun afferent lenfatikleri yoktur. Efferent lenfatikler medulla ve kortikomedüller kavşaktan kaynaklanır, ekstrasvasküler boşluklardan akar, besleyici arter ve venlere eşlik eder ve brakisefale, trakeobronşiyal ve parasternal düğümlerde son bulur (115).

Sinirsel innervasyon

Timus, sempatik zincirlerden, servikotorasik (stellate) ganglionlar ve vagustan kaynaklanmaktadır. Frenik ve alt servikal sinirlerden (ansa cervicalis inferior kökleri) dallar temel olarak kapsüllere yayılır. İki lob, dorsal, lateral ve medial yönleri ile ayrı ayrı sinirler dağılır. Gelişme sırasında ve toraks içine inişinden önce, timus, boyundaki vagus tarafından saptırılır. İnişinden sonra, timüs damarlardan geçen lifler yoluyla sempatik bir innervasyon alır; postganglionik sempatik sonlandırıcılar radyal olarak dallanır ve kortikomedüller kavşakta vagal liflerle birlikte bir pleksus oluşturur.

Timusun genel biyolojisindeki sinir sistemi ve diğer nöroendokrin elementlerin rolleri az anlaşılmıştır. Otonom sinirlerin birçoğu şüphesiz vazomotorudur, ancak diğer terminal dalları (en azından kemirgenlerde) timus hücreleri arasında, özellikle

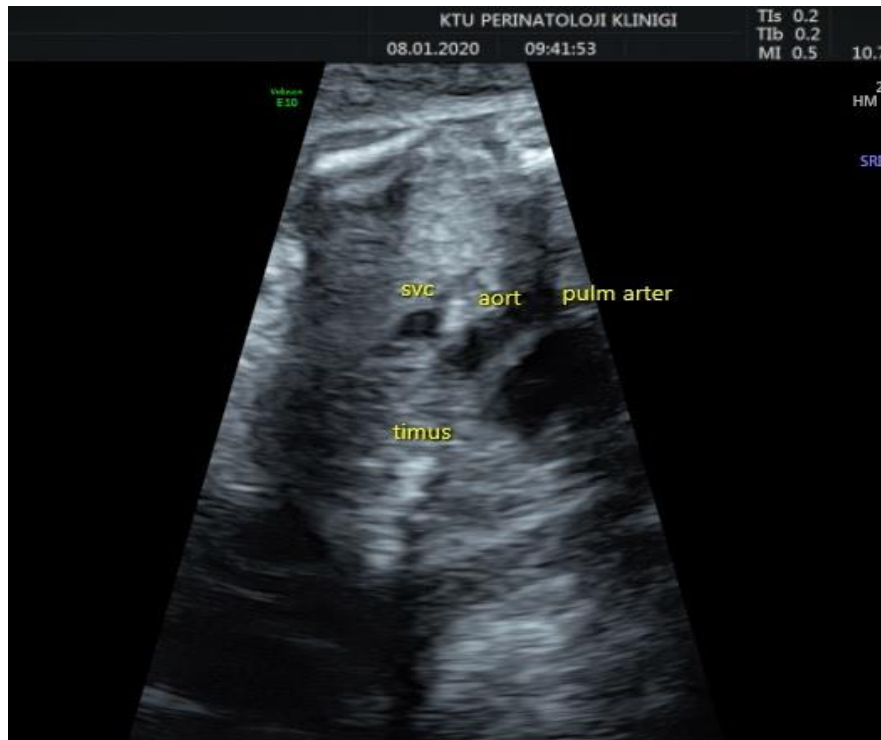
medullada, başka rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Innervasyon timik fonksiyonun başlangıcı ile tamamlanır. Medulla, vazoaktif intestinal polipeptit ve asetilkolinesteraz için timik hücreler dahil olmak üzere birçok farklı lenfoid olmayan hücreler, büyük myoid olmayan hücreler ve olası sinir hücresi kaynaklı oksitosin, vazopressin ve nörofizin içeren salgılayan hücreler içerir (115).

2.2.3. Patoloji

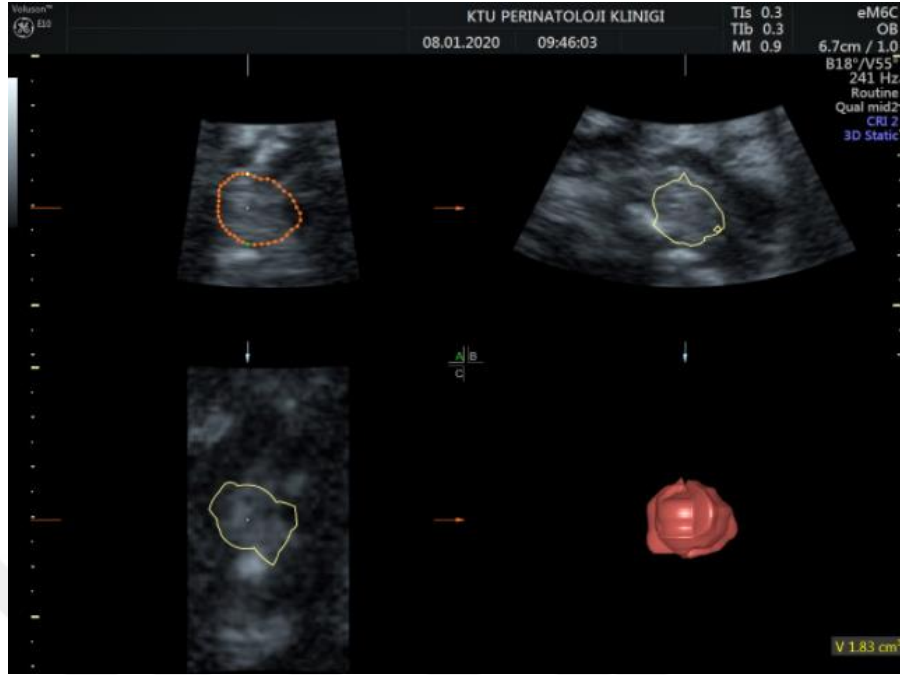
DiGeorge sendromundan (timik aplazili veya hipoplazili) şüphelenildiğinde fetal timusun prenatal tanımlanması ve ölçümü önemlidir. Bazen büyük bir timus mediastinal kitle ile karışır. Timusu mediastinal teratom veya timik kistten ayıran en önemli nokta mediastenin deviasyonunun olmaması ve hemojenitesidir (116). Akut fetal timik involusyon korioamnionit ile birlikte olduğu bildirilmiştir (17).

2.2.4. Fetal timus: ölçümü, nomogram çizelgesi

Normal timusun 19. Gebelik haftasında enine ölçümü ortalama 12mm, 33 . haftada ise ortalama 33mm dir (112). 38. Haftada ise bu ölçüm ortalama 128mm dir (111).



Resim 2: Fetal timusun ultrasonografide üç damar kesitinde görünümü



Resim 3: Ultrasonografi ile VOCAL programı kullanılarak ölçülen timus görünümü



Resim 4: fetal timusun sagital planda ultrasonografik görünümü

Normal tekiz gebeliklerde gestasyonel yaşa göre fetal timus volümü			
Fetal timus volümü (mL)			
Gebelik haftası (Hafta)	Ortalama (SD)	5. percentil	95. percentil
17 + 0 - 17 + 6	0.9 (0.382)	0.27	1.53
18 + 0 - 18 + 6	1.15 (0.383)	0.52	1.78
19 + 0 - 19 + 6	1.53 (0.383)	0.90	2.16
20 + 0 - 20 + 6	1.61 (0.383)	0.98	2.24
21 + 0 - 21 + 6	1.95 (0.384)	1.32	2.58
22 + 0 - 22 + 6	2.36 (0.384)	1.73	2.99
23 + 0 - 23 + 6	2.90 (0.384)	2.27	3.53
24 + 0 - 24 + 6	3.67 (0.385)	3.04	4.30
25 + 0 - 25 + 6	4.09 (0.385)	3.46	4.72
26 + 0 - 26 + 6	4.59 (0.386)	3.96	5.22
27 + 0 - 27 + 6	5.37 (0.386)	4.73	6.01
28 + 0 - 28 + 6	5.47 (0.387)	4.83	6.11
29 + 0 - 29 + 6	6.21 (0.388)	5.57	6.85
30 + 0 - 30 + 6	6.47 (0.388)	5.83	7.11
31 + 0 - 31 + 6	6.52 (0.388)	5.88	7.16
32 + 0 - 32 + 6	6.76 (0.388)	6.12	7.40
33 + 0 - 33 + 6	6.97 (0.389)	6.33	7.61
34 + 0 - 34 + 6	7.8 (0.389)	7.17	8.45
35 + 0 - 35 + 6	8.72 (0.389)	8.08	9.36
36 + 0 - 36 + 6	9.13 (0.390)	8.49	9.77
37 + 0 - 37 + 6	9.67 (0.390)	9.03	10.31
38 + 0 - 38 + 6	10.31(0.391)	9.67	10.95

Tablo 12: Tekiz gebeliklerde fetal timus volüm nomogramı (117)

2.3. Fetal timus ile preterm eylem ilişkisi:

Fetustaki primer lenfoid organlardan olan timus, bazı inflamatuvar süreçlerde involusyona uğrayabilmektedir. Bu durumun preterm eylem etyopatogenezde yeri olan inflamasyonun yol açtığı erken doğum ile timus dokusunun etkilenip etkilenmediği araştırılmaya açık bir konudur. Daha önce yapılan koryoamniyonitli fetüslarda fetal timus dokusunda involüsyona yol açık timus organının küçülmesine yol açabileceği bilinmektedir. Bu kapsamda, araştırmamızda, preterm eylem ile timus volümü ilişkisini belirleyebilmek için preterm eylem için özellikli hasta gruplarından olan dikoryonik diamniyotik gebelikleri değerlendirmek istedik.

İkiz gebeliklerde preterm eylem sıklığı bilindiğinden yeni öngörü belirteçleri yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu kapsamda fetal fibronektini saptayan testler geliştirilmiştir. Bir hafta içerisinde doğumun olup olmayacağını öngörmektedir. Pozitif olmasından çok negatif sonuç vermesi gebeliğin prognozu açısından daha duyarlıdır. İkinci trimesterde bakılan seri servikal uzunluk ölçümü antenatal dönemde preterm eylem riskini belirleyebilen önemli belirtilçilerdir. Ancak ikiz gebeliklerde servikal fibronektin ölçümü tekiz gebeliklere göre daha az duyarlı ve daha az anlamlıdır. Mutipl gebeliklerde preterm eylem riskini belirleyebilmek için noninvaziv testlere ağırlık verilmektedir. Biz bu çalışma ile ultrasonografi ile kolaylıkla bakılabilen fetal timus volümünün preterm doğumu öngörmedeki yerini belirlemek istedik. Fetal timus volümü gibi non-invaziv yöntemler gelecek için büyük önem arz etmektedir.

İkiz gebeliklerde, fetal timus volümünün preterm eylem üzerine etkisinin belirlenmesi adına literatürde böyle bir çalışma olmaması araştırmayı anlamlı kılmaktadır.

3-MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu prospektif kohort çalışmasında, spontan dikoryonik diamniyotik ikiz gebelikler için herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen ikinci trimester (18-24 gebelik haftasında) anomali taraması kapsamında, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran, toplam 40 gebe kadın çalışma kapsamında değerlendirildi.

3.2 Hasta seçimi

Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-24 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve spontan ikiz dikoryonik diamniyotik ikiz gebelerden (n = 40) oluşmaktaydı. Gebelerin ilk değerlendirmede böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) endokrinopatiler (diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn., Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü;(ii) koroner arter hastalığı, anjina veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteridisit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar, maternal otoimmün hastalık; (iii) gebelik öncesi 3 ay içinde herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve antagonistleri) kullanımı; (iv) tek fetuslu gebelik; (v) mevcut içici; (vii) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları; (viii) çalışmaya katılmayı reddetme; (ix) Herhangi bir bebekte anormal fetal bulgular (fetal anomali, ense saydamlık artışı, birinci-ikinci trimester tarama testi bozukluğu). 8 olgu araştırma dışlama kriterlerini içerdiğinden dolayı araştırma dışı bırakılmıştır.

Değerlendirilen 32 olgu; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tesbit edildikten sonra araştırmaya kabul edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru sırasında sistolik ve diastolik kan basınçları, her bir fetus için 2. trimesterde yapılan BPD (biparietal çap), AC (abdominal çevre), FL (femur uzunluk), EFW (tahmini doğum ağırlığı) servikal uzunluk (mm) ölçümü verileri kaydedildi. Bu sırada her bir fetus için ölçülen fetal timus volümleri ve gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik süreci boyunca takip edildi ve doğumun olduğu gebelik haftası doğum şekli, 1. ve 5. dk APGAR skorları, yenidoğan ağırlığı, doğum esnasında kordon kanında pH ve BE değerleri ayrı ayrı kaydedildi.

Preterm Doğum tanısı ; ikiz gebelikte kesin sınır olmamakla beraber ortalama doğum haftası 35 hafta olması nedeni ile 36 hafta altındaki tüm doğumlar preterm doğum olarak kabul edilmiştir (118, 119).

3.3 Timus Ölçümü

Timus, fetal toraksın superiorunda yer alır. Üç damar görünümünü(Superior Vena Cava, Aorta, Pulmoner Arter) içine alan transvers kesitte değerlendirildiğinde; fetal sternum, üç damar görüntüsü ve fetal akciğerlerin arasında gözlenir. Ön mediastende, diğer dokulara göre hipoekojen iki loblu bir yapı olarak izlenir. Fetüsün timüs boyutları, 2 damar trakea kesidinde, 2 boyutlu ve 3 boyutlu VOCAL programı ile VOCAL ölçümü yapabilen VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak yapılmaktadır. Bu ölçümler, tek kişi, Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN (ESGG) tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler kaydedildi. Her bir fetüs için ayrı ayrı ölçüm yapıldı ve kaydedildi. Ayrıca erken doğumu öngörmek için her iki fetusun timüs volüm ölçüsü toplanarak ikiye bölündü ve ortalaması alındı. Ortalama değerler son analizde kullanıldı.

3.4 Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 22.01.2018 tarihinde 2017/211 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif cohort çalışması.

Araştırma grubu: 01 Şubat 2018- 31 Ocak 2019 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikâyeti olmayan ikiz gebe olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: 32 olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken Fetal Timus boyutu, erken doğum oranı. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası ve diğer demografik faktörler.

Veri kaynakları: Anket, ultrasonografik ölçüm sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay (01 Şubat 2018- 31 Ocak 2019).

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Mann Whitney U test ve Pearson Korelasyon Analizi Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Erken doğum (doğum haftası <36 hafta) olan olguların verileri erken doğum (doğum haftası ≥36 hafta) olmayan gebeler ile karşılaştırıldı. Timus volümünün erken doğum komplikasyonunu önceden belirleyebilmesi durumu

binary logistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama \pm SD olarak verildi.



4. BULGULAR

Bu prospektif kohort çalışma kapsamında toplam 40 olgu değerlendirildi. Bu olguların 2 tanesi takiplere gelmediği için, 6 olgu ise başka gebelik komplikasyonları geliştiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Araştırmanın gruplar bazında değerlendirildiğinde, demografik ve sonografik faktörlerine göre dağılım tablo 1 'de belirtildi.



Tablo 13: Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=32).

Demografik/Sonografik faktörler	
Yaş (yıl)	31.56± 5.21
Gravida (no.)	2.03± 1.12
Parite (no.)	0.66± 0.74
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30.55± 5.16
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	20.93± 1.37
Doğum zamanında gebelik haftası (hf.)	34.61± 2.75
1. fetus EFW (gr)	313.09± 99.95
1. fetus Fetal timüs volümü (cm ³)	0.566± 0.436
2. fetus EFW (gr)	313.68± 97.69
2. fetus Fetal timüs volümü (cm ³)	0.590± 0.473
Ortalama Fetal timüs volümü (cm ³)	0.578± 0.426
Sezaryen doğum (%)	%100 (32)
Fetal cinsiyet (K/E oranı)	25/39
1. fetus fetal doğum kilosu (gr.)	2212.50± 625.45
1. fetus fetal PH (no.)	7.33± 0.05
1. fetus BE (mmol/L)	-1.98± 3.21
2. fetus Fetal doğum kilosu (gr.)	2087.19± 592.66
2. fetus fetal PH (no.)	7.32± 0.06
2. fetus BE (mmol/L)	-2.06± 3.04
Preterm doğum oranı (%)	%56 (18)

Veriler ortalama ± standart sapma veya yüzde (olgu sayısı), oran olarak verilmiştir.

Araştırma grubunun preterm eylem/doğum geliştiren ve geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması tablo 2 'de verilmiştir.



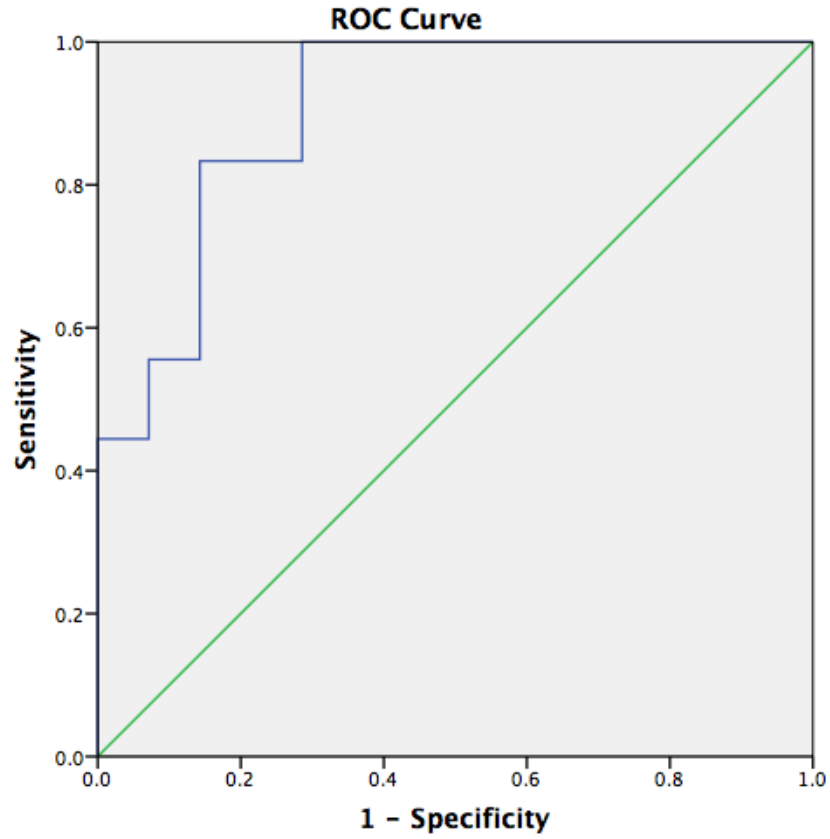
Tablo 14: Araştırma grubunun preterm eylem/doğum geliştiren ve geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.

Demografik/Sonografik faktörler	Preterm Eylem gelişen grup (n=18)	Preterm Eylem gelişmeyen grup (n=14)	p
Yaş (yıl)	31.83± 5.82	31.21± 4.49	>0.05
Gravida (no.)	2.00± 1.03	2.07± 1.27	>0.05
Parite (no.)	0.61± 0.70	0.71± 0.83	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	31.01± 5.88	29.98± 4.22	>0.05
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	20.59± 1.02	21.48± 1.79	>0.05
Doğum zamanında gebelik haftası (hf.)	33.01± 2.69	36.66± 0.71	>0.05
İlk başvuruda servikal uzunluk (mm)	34.22± 6.58	37.50± 4.40	>0.05
1. fetus EFW (gr)	308.78 ± 91.23	318.64± 113.49	>0.05
1. fetüs Fetal timüs volümü (cm ³)	0.312± 0.205	0.893± 0.440	<0.001
2. fetus EFW (gr)	308.22 ± 95.63	320.71± 103.45	>0.05
2. fetüs Fetal timüs volümü (cm ³)	0.318± 0.176	0.939± 0.510	<0.001
Ortalama Fetal timüs volümü (cm ³)	0.315± 0.177	0.916± 0.416	<0.001
Sezaryen doğum (%)	% 100	% 100	---
1. fetüs fetal doğum kilosu (gr.)	1888.61±611.93	2628.93± 333.41	<0.001
1. fetüs fetal PH (no.)	7.32 ± 0.06	7.33 ± 0.04	>0.05
1. fetüs BE (mmol/L)	-2.24 ± 3.78	-1.47 ± 1.72	>0.05
2. fetüs Fetal doğum kilosu (gr.)	1792.78±606.67	2465.71± 286.27	<0.001
2. fetüs fetal PH (no.)	7.31 ± 0.08	7.33 ± 0.03	>0.05
2. fetüs BE (mmol/L)	-2.53 ± 3.23	-1.20 ± 2.78	>0.05

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Gebelikte preterm eylem gelişen olgularda, preterm eylem gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu (ikizlerden herhangi biri veya ortalama timüs boyutu açısından) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

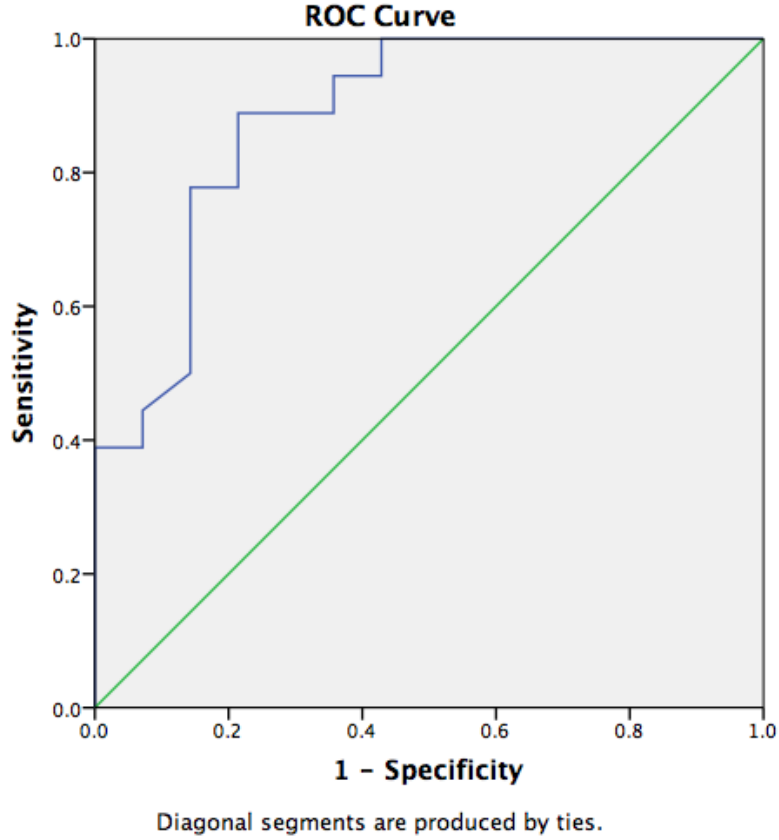
Araştırma grubunda preterm eylem geliştirmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında birinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi grafik 1 'de verilmiştir.



Grafik 3: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında birinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak birinci bebekte ölçülen fetal timus volümünün gebelikte preterm eylem/doğum komplikasyonu gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.5245 cm^3 için sensitivite %83.3, spesifite %85.7 olarak bulunmuştur (AUC 0.905, $p < 0.001$, %95 CI 0.798-0.930). Bu değerin altında olduğu durumda doğumun 36. gebelik haftası altında sonlanma açısından daha prediktif bulunmuştur.

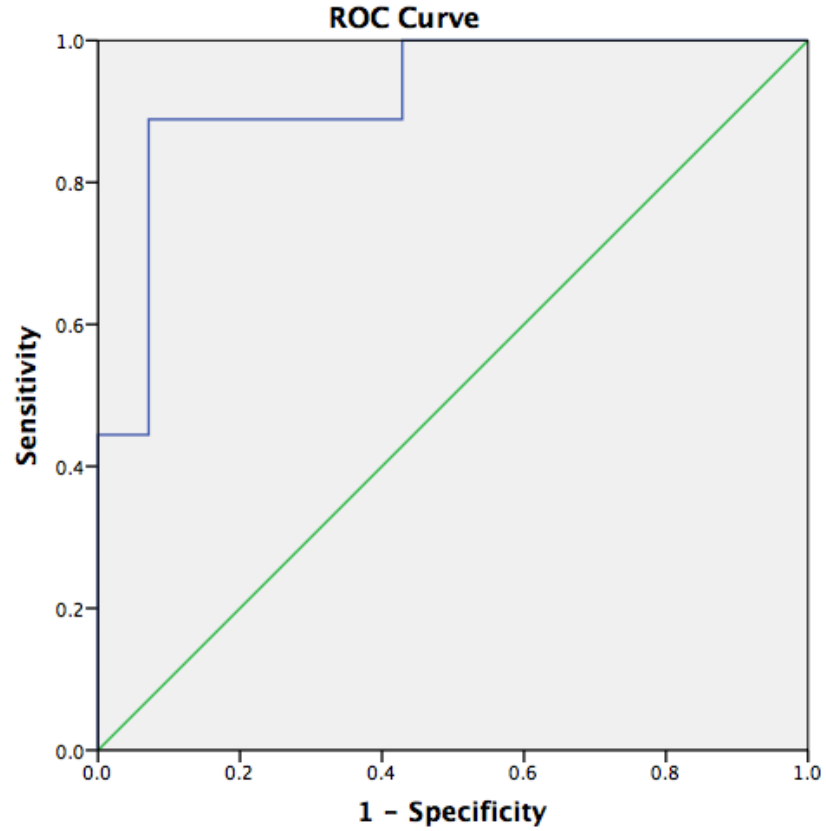
Araştırma grubunda preterm eylem geliştirilmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında ikinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi grafik 2 'de verilmiştir.



Grafik 4: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirilmesi kapsamında 18-24. gebelik haftasında ikinci bebekte ölçülen fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ikinci bebekte ölçülen fetal timus volümünün gebelikte preterm eylem/doğum komplikasyonu gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.5280 cm^3 'ün sensitivite %88.9, spesifite %78.6 olarak bulunmuştur (AUC 0.883, $p < 0.001$, %95 CI 0.762-0.980). Bu değerin altında olduğu durumda doğumun 36. gebelik haftası altında sonlanma açısından daha prediktif bulunmuştur.

Araştırma grubunda preterm eylem geliştirme kapsamında 18-24. gebelik haftasında her iki bebekte ölçülen ortalama fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi grafik 3 'de verilmiştir.



Grafik 5: Araştırma grubunda preterm eylem geliştirme kapsamında 18-24. gebelik haftasında her iki bebekte ölçülen ortalama fetal timüs boyutu ve preterm eylem ilişkisini gösteren ROC analizi.

Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak her iki bebekte ölçülen ortalama fetal timus volümünün gebelikte preterm eylem/doğum komplikasyonu gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değer 0.5310 cm³ için sensitivite %88.9, spesifite %92.9 olarak bulunmuştur (AUC 0.921, p<0.001, %95 CI 0.823-0.960). Bu değer in altında olduğu durumda doğumun 36. gebelik haftası altında sonlanma açısından daha prediktif bulunmuştur.

Gebelikte preterm eylem gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 18-24 haftada her iki bebekte ölçülen ortalama fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir (p=0.008). İstatistiksel analiz sonucu aşağıda verilmiştir.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1^a						
timusort	8.848	3.351	6.972	1	.008	6,961.633
Constant	-4.944	1.785	7.671	1	.006	.007

a. Variable(s) entered on step 1: timusort.



5.TARTIŞMA

Doğum, gebeliğin 20 ile 37 haftaları arasında gerçekleştiğinde, buna preterm veya erken doğum denir. Preterm doğum, 37 haftalık hamilelikten önce serviks ağzının incelmesine ve açılmasına neden olan uterusun kontraksiyonları başlar. Preterm eylem durdurulamazsa, erken doğuma yol açar.(120) Tahminen 15 milyon bebek erken doğmuştur. Yıllık bir milyon yenidoğan ölümlerinden erken doğum sorumlu olup postnatal mortalite sebeplerindedir.(121) İkiz doğum sayısı, birçok gelişmiş ülkede son on yılda artmıştır.(1, 122) Prematüre, ikiz gebeliklerde yenidoğan morbidite ve mortalite oranlarını belirleyen en önemli konu olup Amerika Birleşik Devletleri'nde ikiz gebelikler için <37 hafta altında doğan ikiz gebeliklerin doğum oranı (% 57.3) tekil gebelik oranlarından (%10) 5,7 kat daha fazladır. 32 hafta altında erken doğum oranları (% 11.3) tekiz gebelik oranının (%1,6) 7.1 katıdır.(123) İkiz gebeliklerin preterm doğum için daha yüksek riskli olması ve bu olguların belirlenmesi, preterm doğumla ilişkili olumsuz perinatal sonuçların önlenmesi için etkili müdahalelerin gelişmesine ve spontan preterm eyleme yol açan hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.(47) Fetal timus volümünün preterm doğum ilişkisi daha tam olarak bilinmemektedir.(124) Fetal timus volümü gibi non invaziv belirteçler ile risk değerlendirmesinin bir avantajı, risk altındaki hastalarda gereksiz ve bazen maliyetli müdahalelerin önlenmesi olabilir. Çalışmamızda fetal timus volümü ölçümünün uygulanabilir olduğu, ek maliyet gerektirmeyen invaziv olmayan bir belirteç olarak değerlendirmiştir. Dikoryonik- diamniyotik gebeliklerde ikinci trimesterde her bir fetüs için, fetal timus volümü ölçümü preterm eylemi öngörmede bir belirteç olarak kabul edilebilir ($p<0,001$). Çalışmamızın en önemli sonucunun bu olduğu söylenebilir. İkiz gebeliklerdeki birinci fetüs için preterm eylemi öngörmede cut-off değeri 0,524cm³ sensitivite %83.3, spesifite %85.7 (AUC 0.905, $p<0.001$, %95 CI 0.798-0.930) olarak tespit ettik. İkinci fetüs için preterm eylemi öngörmede cut-off değeri 0.528 cm³ sensitivite %88.9, spesifite %78.6 (AUC 0.883, $p<0.001$, %95 CI 0.762-0.980) olarak tespit ettik. Bu bulguların birbirine yakın olduğunu söyleyebilir. Çalışmada iki fetüsün olması fetal timus volümünün preterm eylemi öngörmedeki yerini hesaplamada karşımıza bir engel olarak gözükmekteydi. Ancak

ayrı ayrı iki fetüsünde timus volüm değerlerinin istatistik olarak anlamlı çıkması bu engeli ortadan kaldırdı. Bu sonuçların geliştirilmesi adına fetal timus volümlerinin ortalamasının, tek tek hesaplamalara göre daha anlamlı olup olmadığını da değerlendirdik. Dikoryonik diamnıyotik gebeliklerde ikinci trimesterde, iki fetüsün fetal timus volümü ölçüm ortalaması da preterm eylemi öngörmeye bir belirteç olarak kabul edilebilir ($p=0,008$). Böylece ikiz gebeliklerde iki fetüsün timus volüm ortalamasının preterm eylemi öngörmeye, tek tek timus volümü ölçümleri ile karşılaştırıldığında daha anlamlı, daha spesifik olduğunu söyleyebiliriz. Bu açıdan tek tek ölçümle karşılaştırma yerine volüm ortalamasının karşılaştırılmasını öneriyoruz. Ortalama timus volümleri hesaplandığında preterm eylemi öngörmeye cut-off değeri 0.5310 cm³ için sensitivite %88.9, spesifite %92.9 (AUC 0.921, $p<0.001$, %95 CI 0.823-0.960)olarak kabul edilebilir.

Preterm doğumu öngörmeye bir çok belirteç kullanılmaktadır. Bu belirteçlerin non-invaziv yöntemlerden bir kaç haric ağrısız preterm doğumu öngörmeye etkinliği tartışmalıdır(47). Fetal viabilite sınırı olan 24. Haftadır.(125) Bu sebeple preterm doğumu öngörmeye yapılacak değerlendirmeler bu haftanın öncesinde olması tercih edilir. Bu sebeple çalışma tasarımında 18-24 hafta arasındaki gebelikler değerlendirildi. Her ne kadar ikinci trimester son zamanları ve üçüncü trimester döneminde preterm eylem görünüyor olsa da ilk fizyopatolojik değişimler daha erken ortaya çıkabilir. Özellikle fetüsün immunitisini etkileyen maternal ve fetal hastalıklar preterm doğumu başlatabilmektedir.(126) Bu nedenle preterm eylem fizyolojisinde, fetüsün immünite adaptasyonu değerlendirmek ve viabilite sınırı öncesinde preterm doğumu öngörmeye ultrasonografi ile fetal timus volümünü hesapladık. Preterm doğumda feto-maternal bulgular (servikal açılma, angorjman, servikal remodelling, uterin kontraksiyon) daha ortaya çıkmadan, ultrasonografik görüntüleme ile fetüsdaki timus organının hacimsel olarak küçük olmasının, preterm doğum için bir belirteç olabileceği sonucuna vardık.

Bu araştırmada diamnıyotik-dikoryonik ikiz fetüslerin özellikleri ve maternal değişkenler değerlendirildi. İstatistik değerlendirmesinde, çok değişkenli analizler yapılarak, fetal timus boyutu ve preterm doğum eylemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptandı. Bu tespitin literatüre yeni bir bilgi kazandırdığını ifade

edebiliriz. Çalışma grubunda, fetal timus volümü ölçümü, VOCAL programı kullanılarak ölçüldü ve timus volümünün erken doğumu öngörmede bir belirteç olarak kullanıldığında cut-off değeri 0.5280 cm³ için sensitivite %88.9, spesifite %78.6 olarak bulunmuştur (AUC 0.883, p<0.001, %95 CI 0.762-0.980). Araştırma grupları değerlendirildiğinde, erken doğum olan olgularda, miadında doğum yapan olgulara göre 1. fetüs timüs boyutu (p<0,001), fetal timus volüm ortalaması(p<0,001), 2. Fetüs timus volümü(p<0,001), 1. Fetüsün doğum ağırlığı(p<0,001), 2. Fetüsün doğum ağırlığı(p<0,001) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Erken doğumu önceden hesaplayabilmek için yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 18-24 haftada ultrasonografide ölçülen fetüs timus volümünün küçük olması parametresi, öngörü faktörü olarak kullanılabilir (p<0.008).

Çoğul gebelik ve kısa serviks olan kadınlar için, progesteron, 34 haftadan kısa sürede preterm doğum riskinde belirgin bir artış, perinatal ölüm ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinin kabulü ile ilişkiliydi. Bununla birlikte, çoğul gebeliği olan ve vajinal progesteron tedavisi alan kısa serviksli kadınlar için, 34 haftadan önce preterm doğum riskinde azalma ve solunum sıkıntısı sendromu riskinde azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu bulgular, her durumda tek bir denemede buldukları için büyük bir dikkatle yorumlanmalıdır.(127) Servikal uzunluk ölçümü ile timus volümü ölçümü; ucuz maliyet, kolay uygulanabilirliğin, preterm eylemi öngörmede iki ölçüm içinde pozitif ortak noktaldır. Ancak timus volümü ölçümü ile servikal uzunluğu karşılaştıran bir çalışma yapılmadığından birbirine olan üstünlükleri açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tarihsel süreçte literatür incelendiğinde fetal timusun ürettiği timozin alfa-1 in fetüs kaynaklı olarak üretildiği ve gebelik boyunca maternal serumda saptanabildiği bilinmektedir.(128) Fetüsün immun sistemin en önemli organı olduğu, neonatal ve infant dönemde immuniteden sorumlu olduğu bilinmektedir. Preterm doğumun fetüsün zayıf immunitesine bağlı olabileceği fikri ilk olarak 2007 yılında yapılan koryoamniyonit çalışmasında ortaya atılmıştır. Bu çalışmada Yinon ve arkadaşları koryoamniyotitle erken doğum yapan olguların neonatal dönemde özellikle çok düşük doğum ağırlığı olanlarda timus boyutunun azaldığını saptadılar. PPRM'lu 21 olgunun incelendiği araştırmada 13 olgunun ultrasonografik fetal timus boyutu

ölçümlerinin nomogramlara göre 5 percentil altında olduğu saptanmış. Bu olguların 9 unda koryoamnionit saptandı. İstatiksel olarak koryoamnionit ve küçük fetal timus boyutunun preterm doğum açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak fetal timusun ölçülmesi, erken preterm PROM vakalarında erken koryoamnionit tanısını öngörebileceğini bildirdiler. (129) Preterm eylemi öngörmede fetal timus volümünün belirteç olabileceğini bu çalışmayla ortaya koymaktayız. 2008 de yayınlanan bir derlemede intrauterin enfeksiyon ve PPROM un fetal timik involüsyona yol açabileceğini bildirmektedir.(130) Melville ve arkadaşlarının koyunlar üzerinde yaptığı bir hayvan çalışmasında ise intrauterin inflamasyonun fetal timus dokusu üzerindeki etkileri net olarak belirtilmiş, CD8 T hücrelerinin timus bileşimini değiştirdiği saptanmıştır. Ayrıca CD4 T hücrelerin gelişimi ve-veya aktivasyonunu etkilediği bulunmuştur. Böylelikle koryoamniotitin timusta yaptığı değişimin patofizyolojisi belirlenmiştir.(131) Yine fetal inflamatuvar yanıt sendromunu (FIRS) ile fetal timus boyutunu inceleyen başka bir çalışmada koryoamnionitin FIRS a neden olduğu ve bu inflamatuvar süreçte fetal timus boyutunun azaldığı bildirilmiştir. PPROM olmayan olgularda fetal timus volümü ölçümünün preterm eylemi öngörebileceği ifade edilmektedir.(132) Bu çalışma ile dikoryonik- diamnionik ikiz gebelikler gibi spesifik gruplarda bile preterm eylem öngörüsünde fetal timus volum ölçümünün uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Birinci trimester timus büyüklüğünün değerlendirilmesi ve maternal hastalıklar ile fetal sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 2016 yılında yayınlanmış bir makalede maternal diabet, romatizmal hastalık ve preterm eylem özelliklerinin fetal timus volümünü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmanın retrospektif yapılması ve fetal timus volümü ölçümünün iki boyutlu yapılması en zayıf yönleridir. (133) Bizim çalışmamız bu araştırma sonuçlarını destekler nitelikte olup, kanıta dayalı tıp perspektifinde değerlendirdiğinde, preterm eylem öngörüsü olarak daha etkilidir. Ayrıca araştırmamız, belirlenen fetal timus volüm sınır değerleri bakımından diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Tekiz gebeliklerin değerlendirildiği bir başka çalışmada 18-23 hafta 6 gün arasında ikinci trimesterde fetal timus volümü ölçümleri yapılmıştır. Preterm eylemi öngörmede etkili olup olmadığı ve kötü obstetrik sonuçlarla timusun ilişkisi değerlendirildi ve ikinci trimester fetal timusun sonografik değerlendirmesi, preterm

eylem, SGA ve gebelikle ilişkili hipertansiyon riski yüksek olan hastaları tanımlamamıştır . İkinci trimester ayrıntılı ultrasonografi taramasında rutin timus ölçümü, preterm doğum ve diğer olumsuz sonuçların tahmini için klinik olarak yararlı olmadığı sonucuna varmıştır.(134) İkiz gebelikleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda aynı haftalardaki hastalar değerlendirildi ve timus volüm ölçümünün erken doğumu öngören bir belirteç olabileceğini saptadık. Bahsi yukarıda geçen bu makale ile, çalışma veri sonuçlarımız çelişmektedir. İkiz gebelik olması, iki fetal timusun ayrı ayrı preterm eylem üzerine değerlendirilmesi ve bununla birlikte fetal timusların ortalamasının da preterm eylemi öngörebiliğini bildirmekteyiz. Her bir fetüs ve ortalaması olmak üzere tüm timus volumü sonuçlarımız bizi desteklemektedir.

Erken gebelikte maternal timusta COX-2 ve AKR1B1 dimer ekspresyonunun yukarı regüle edildiğini bildiren koyunlar üzerinde yapılan bir araştırmada, erken gebelik sırasında timusun immünomodülasyonda yer aldığı ve erken gebeliğin maternal üzerindeki etkilerini gösterdiğini düşünmektedirler.(135) Araştırma konumuzda, ikinci trimester döneminde, küçük fetal timus volümünün materno-fetal preterm doğum üzerinde etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Parry ve arkadaşlarının spontan preterm doğum için potansiyel biyobelirteçleri belirlemek için servikovajinal sıvı proteomik analizini yaptığı çalışmada, hedeflenmiş proteomik analizler için kullanılan kararlı izotop etiketli proteinleri (Cadherin 1; type 1 preprotein, Calreticulin precursor, SerpinB7, Glia derived nexin isoform c precursor gibi)kullanmışlardır. SPTB vakalarından alınan servikovajinal sıvı numunelerinde daha yüksek seviyelerde tespit edilen proteinlerin çoğu hücre dışı matris proteinleridir ve / veya hücre zarı fizyolojisini düzenler. Bunların preterm eylemi öngörmede belirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır.(136) Servikovajinal örneklemeler ve bunun gibi invaziv işlemlere nazaran girişimsel olmayan yöntemlerin seçimi maliyet analizi, uygulanabilirlik açısından avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda ultrasonografi sırasından kolaylıkla uygulanabilen timus volüm ölçümü ile preterm eylem öngörüsü belirlenebilir. Özellikle diamiyotik- dikoryonik ikiz gebelikler gibi spesifik bir grubun preterm eylem belirteçi olarak fetal timusun belirlenmesi bu kapsamda çok önemlidir.

Araştırmanın güçlü yönleri ve sınırlayıcıları:

Yapılan ölçümlerin tek bir hekim tarafından yapılması, araştırmaya seçilen preterm eylemin sık görüldüğü spesifik bir grup olan ikiz gebeliklerin olması, Uygulanabilirlik açısından kolay olması, ek maliyet gerektirmemesi, rutin tarama sırasında yapılabileceği için ek vizit gerektirmediği ve olgu için ek zaman kaybının olmaması, prospektif tasarlanmış olması, tek fetüslü gebeliklere göre iki fetüsün ayrı ayrı değerlendirilebilmesi ve fetüslerin timus volüm ortalamalarının da preterm eylem öngörüsüne katkısı çalışmayı güçlü kılmaktadır. Ultrasonografiye entegre kullanılan VOCAL programının yanılma payı, çalışmanın limitasyonlarını belirlemektedir. Araştırmamızda kullanılan olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliklerde spontan preterm eylem gelişimini öngörmeye fetal timus volümü ölçümü bir belirteç olarak bulunmuştur. Fetal timus hacminin küçük olması, preterm eylem gelişen gebeliklerde erken doğumu öngörmeye anlamlı bir parametre olarak saptadık. Timus hacminin VOCAL programı eşliğinde ultrasonografi ile ölçülen fetal timus volümünün erken doğum öngörüsü açısından bir belirteç olarak kullanıldığında cut-off değerinin 0.5310 cm³ için sensitivite %88.9, spesifite %92.9 olarak bulunmuştur (AUC 0.921, p<0.001, %95 CI 0.823-0.960).

İkiz gebeliklerde, gelişebilecek preterm eylemi tahmin etmek amacıyla yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre, 18-24 haftalar arasında ölçülen fetal timus hacminin düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir.

İkinci trimester fetal timus volümüne bakarak, ikiz gebeliklerde preterm eylemi erken dönemde öngörebiliriz. Böylece ayrıntılı ultrasonografi sırasında kolaylıkla uygulanabilecek fetal timus volümü ölçümü ile, başlanmasının yararlı olduğu kanıtlanan progesteron hormonu, profilaksi amacıyla anneye başlanabilir. Böylelikle maternal-fetal morbiditeyi azaltıp, mortaliteyi önleyebiliriz. Araştırma sonucumuza göre; dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliklerde 18-24 hafta arasında rutin fetal ultrasonografik taramaya timus hacminin 3 boyutlu ölçümünü de ekleyerek, preterm eylemin rutin obstetrik bakıda öngörülebileceği ve tarama programına dahil edilebileceğini düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR:

1. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(4):305-15.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Mathews T. Births: final data for 2013. 2015.
3. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003;110:30-3.
4. Fuchs F, Senat M-V, editors. Multiple gestations and preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
5. NICE. Clinical Guideline 129: Multiple Pregnancy: Antenatal Care for Twin and Triplet Pregnancies. 2011.
6. Health Nif, Excellence C. Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical Guidelines [CG156] United Kingdom: NICE. 2013.
7. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
8. Lawn JE, Kinney M. Preterm birth: now the leading cause of child death worldwide. *American Association for the Advancement of Science*; 2014.
9. Lee Y-j, Kim M-N, Kim Y-M, Sung J-H, Choi S-J, Oh S-y, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies according to maternal age. *Obstetrics & gynecology science*. 2019;62(2):93-102.
10. Scotland N. Trends in Perinatal Mortality in Scotland: a review over 30 years. NHS Quality Improvement Scotland, Edinburgh. 2009.
11. Draper E, Gallimore I, Kurinczuk J, Smith P, Bobby T, Smith L, et al. MBRRACE-UK perinatal mortality surveillance report, UK perinatal deaths for births from January to December 2016. Leicester: The Infant Mortality and Morbidity Studies, Department of Health Sciences, University of Leicester. 2018.
12. Murray SR, Stock SJ, Cowan S, Cooper ES, Norman JE. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2018;20(1):57.
13. Kim J-I, Cho M-O, Choi G-Y. Multiple factors in the second trimester of pregnancy on preterm labor symptoms and preterm birth. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2017;47(3):357-66.
14. Zuo X, Du Y, Yang J, Cheng Z, Gong L, Zhang A, et al. Predictive value of cervical length measured by transvaginal ultrasound during the second and the third trimester of pregnancy for preterm birth in twin pregnancies. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2019;54(5):318-23.
15. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):128. e1-. e12.
16. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics*. 1999;135(3):384-6.
17. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(6):639-43.

18. Borgelt JM, Möllers M, Falkenberg MK, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(2):210-6.
19. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, et al. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(2):111-21.
20. Col-Araz N. Evaluation of factors affecting birth weight and preterm birth in southern Turkey. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(4):459-62.
21. Griffin JB, Jobe AH, Rouse D, McClure EM, Goldenberg RL, Kamath-Rayne BD. Evaluating WHO-Recommended Interventions for Preterm Birth: A Mathematical Model of the Potential Reduction of Preterm Mortality in Sub-Saharan Africa. *Global Health: Science and Practice*. 2019;7(2):215-27.
22. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
23. Bülbül A, Keskin LŞ, Zübarioğlu AU, Uslu HS, Demirel Ş, Acar DB, et al. Doğumhanede yenidoğan bebeklerin izlem süreçleri: İki yıllık istatistiksel değerlendirme. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2017;51(3):191-4.
24. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2018;67(8):1-50.
25. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5.
26. Safari S, Hamrah MP. Epidemiology and related risk factors of preterm labor as an obstetrics emergency. *Emergency*. 2017;5(1).
27. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
28. Torchin H, Ancel P. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(10):1213-30.
29. Schaaf JM, MOL BWJ, ABU-HANNA A, Ravelli AC. Ethnic disparities in the risk of adverse neonatal outcome after spontaneous preterm birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(12):1402-8.
30. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A-KE, Persson M, Wikström A-K, et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362-70.
31. Ball SJ, Pereira G, Jacoby P, De Klerk N, Stanley FJ. Re-evaluation of link between interpregnancy interval and adverse birth outcomes: retrospective cohort study matching two intervals per mother. *Bmj*. 2014;349:g4333.
32. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan African Medical Journal*. 2016;24(1).
33. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *Bmj*. 2014;349:g6223.
34. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine & tobacco research*. 2004;6(Suppl_2):S125-S40.
35. Connolly A, Thorp Jr JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urologic Clinics of North America*. 1999;26(4):779-87.

36. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2016;16(1):336.
37. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(10):1247-60.
38. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(6):789-801.
39. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis K, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(3):322-9.
40. Son M, Miller ES, editors. *Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin*. Seminars in perinatology; 2017: Elsevier.
41. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
42. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *Jama*. 2017;317(10):1047-56.
43. Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(10).
44. Hack KE, Derks J, Elias S, Franx A, Roos E, Voerman S, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(1):58-67.
45. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Minakami H. Contribution of twin-to-twin transfusion syndrome to preterm birth among monochorionic diamniotic and bichorionic diamniotic twin pregnancies. *Journal of perinatal medicine*. 2011;39(5):557-61.
46. Slaghekke F, Kist W, Oepkes D, Paskan S, Middeldorp J, Klumper F, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal diagnosis and therapy*. 2010;27(4):181-90.
47. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(6):583-95.
48. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, D'Antonio F, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(24):2918-25.
49. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(1):27-37.
50. Buchanan C, Hostetter S, Volkman E, Miller C, Gavard J, Vricella LK. Management of Twin Pregnancies With Short Cervix in a Single System [5L]. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(5):123S.
51. Kazemier B, Buijs P, Mignini L, Limpens J, De Groot C, Mol B. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a

- systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(10):1197-208.
52. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):89-100.
 53. Tarter JG, Khoury A, Barton JR, Jacques DL, Sibai BM. Demographic and obstetric factors influencing pregnancy outcome in twin gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):910-2.
 54. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(5):1035-40.
 55. Romero J, Rebarber A, Saltzman DH, Schwartz R, Peress D, Fox NS. The prediction of recurrent preterm birth in patients on 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate using serial fetal fibronectin and cervical length. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(1):51. e1-. e5.
 56. Koullali B, Oudijk M, Nijman T, Mol B, Pajkrt E, editors. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
 57. Organization WH. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015.
 58. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6047-56.
 59. Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, et al. Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reproductive health*. 2013;10(1):S6.
 60. Talati AN, Hackney DN, Mesiano S, editors. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Seminars in perinatology*; 2017: Elsevier.
 61. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1927-33.
 62. Avrech OM, Golan A, Weinraub Z, Bukovsky I, Caspi E. Mifepristone (RU486) alone or in combination with a prostaglandin analogue for termination of early pregnancy: a review. *Fertility and sterility*. 1991;56(3):385-93.
 63. Cadepond P, F, Ulmann M, PhD, A, Baulieu M, PhD, E-E. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. *Annual review of medicine*. 1997;48(1):129-56.
 64. Mesiano S, Chan E-C, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(6):2924-30.
 65. Peters GA, Yi L, Skomorovska-Prokvolit Y, Patel B, Amini P, Tan H, et al. Inflammatory stimuli increase progesterone receptor-A stability and transrepressive activity in myometrial cells. *Endocrinology*. 2016;158(1):158-69.
 66. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(16):9518-23.

67. Kalkhoven E, Wissink S, van der Saag PT, van der Burg B. Negative interaction between the RelA (p65) subunit of NF- κ B and the progesterone receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(11):6217-24.
68. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2366-74.
69. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5 α -reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Molecular endocrinology*. 1999;13(6):981-92.
70. Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor- κ B may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Molecular endocrinology*. 2006;20(4):764-75.
71. Haluska GJ, Wells T, Hirst J, Brenner R, Sadowsky D, Novy M. Progesterone receptor Localization and Isoforms in Myometrium, Decidua, and Fetal Membranes From Rhesus Macaques: Evidence for Function Progesterone Withdrawal at Parturition. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2002;9(3):125-36.
72. Ke W, Chen C, Luo H, Tang J, Zhang Y, Gao W, et al. Histone deacetylase 1 regulates the expression of progesterone receptor A during human parturition by occupying the progesterone receptor A promoter. *Reproductive Sciences*. 2016;23(7):955-64.
73. Amini P, Michniuk D, Kuo K, Yi L, Skomorovska-Prokvolit Y, Peters G, et al. Human parturition involves progesterone receptor-A phosphorylation at serine-345 in myometrial cells. *Endocrinology*. 2016;157(11):4434-45.
74. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2003;9(1):41-5.
75. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S, editors. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Seminars in reproductive medicine*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY
76. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection: clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clinics in perinatology*. 1995;22(2):281-342.
77. Sadowsky DW, Adams KM, Gravett MG, Witkin SS, Novy MJ. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(6):1578-89.
78. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New England journal of medicine*. 2000;342(20):1500-7.
79. Hackney DN, Glantz JC. Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(6):778-86.
80. Salafia CM, López-Zeno J, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(4):1065-70.
81. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *The American journal of pathology*. 2005;167(5):1443-9.

82. Cakmak H, Schatz F, Huang S-TJ, Buchwalder L, Rahman M, Arici A, et al. Progesterin suppresses thrombin-and interleukin-1 β -induced interleukin-11 production in term decidua cells: implications for preterm delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5279-86.
83. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genetics in Medicine*. 2005;7(9):593.
84. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M, Herbel C, Baranger E, Savoye C, et al. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(4):293-301.
85. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016*.
86. Rundell K, Panchal B. *Preterm Labor: Prevention and Management. American family physician*. 2017;95(6).
87. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant: Elsevier Health Sciences; 2010*.
88. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology: Elsevier Health Sciences; 2018*.
89. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(4):631-41.
90. Brubaker SG, Gyamfi C, editors. *Prediction and prevention of spontaneous preterm birth in twin gestations. Seminars in perinatology; 2012: Elsevier*.
91. Zork N, Biggio J, Tita A, Rouse D, Gyamfi-Bannerman C. Decreasing prematurity in twin gestations: predicaments and possibilities. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(2 PART 1):375-9.
92. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(1):88-92.
93. Sivan E, Maman E, Homko CJ, Lipitz S, Cohen S, Schiff E. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):91-4.
94. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, Wapner R, D'Alton ME, Sciscione A, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;215(2):221.e1-.e16.
95. Lemos EV, Zhang D, Van Voorhis BJ, Hu XH. Healthcare expenses associated with multiple vs singleton pregnancies in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(6):586. e1-. e11.
96. Vieira LA, Warren L, Pan S, Ferrara L, Stone JL. Comparing pregnancy outcomes and loss rates in elective twin pregnancy reduction with ongoing twin gestations in a large contemporary cohort. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2019;221(3):253.e1-.e8.
97. Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(5):569-78.
98. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to prevent preterm birth. *Frontiers in immunology*. 2014;5:584.
99. Gazete R. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik. *Resmi Gazete*. 2010;6:20100306-10.
100. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics T. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(4):964.

101. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(4):911.
102. Swamy GK, Østbye T, Skjærven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *Jama*. 2008;299(12):1429-36.
103. Sağlığı H, Müdürlüğü G. ACİL OBSTETRİK BAKIM YÖNETİM REHBERİ. 2009.
104. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e155.
105. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(3).
106. Doyle L, Crowther C, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2010;30(2):94-5.
107. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(6):1327-33.
108. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(9):895-905.
109. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(3):585-94.
110. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e6226.
111. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2002;22(2):114-7.
112. Cho JY, Min J, Lee YH, McCrindle B, Hornberger L, Yoo SJ. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(6):634-8.
113. Som PM, Curtin HD. *Head and Neck Imaging E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2011.
114. Cochard LR. *Netter's Atlas of Human Embryology E-Book: Updated Edition: Elsevier Health Sciences*; 2012.
115. Standring S. *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences*; 2015.
116. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(16):1180-9.
117. Li L, Bahtiyar M, Buhimschi C, Zou L, Zhou QC, Copel J. Assessment of the fetal thymus by two-and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;37(4):404-9.
118. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Research and Human Genetics*. 2003;6(1):7-11.
119. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;107(1):28-36.
120. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(6):1308.

121. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6047-56.
122. Ananth CV, Chauhan SP, editors. *Epidemiology of twinning in developed countries*. Seminars in perinatology; 2012: Elsevier.
123. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews T. Births: final data for 2011. 2013.
124. El-Haieg D, Zidan A, El-Nemr M. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(7):836-41.
125. Nimbalkar SM, Bansal SC. Periviable Birth—The Ethical Conundrum. *Indian pediatrics*. 2019;56(1):13-7.
126. El-Haieg D, Zidan A, El-Nemr M. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(7):836-41.
127. Dodd JM, Grivell RM, CM OB, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10:CD012024.
128. Welch RA, Mutchnick MG, Weller FE, Sokol RJ. Maternal and fetal circulating levels of thymosin alpha 1 during parturition. *American journal of reproductive immunology and microbiology : AJRIM*. 1987;13(4):125-7.
129. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(6):639-43.
130. Kacerovsky M, Dosedla E. [Fetal thymic involution on ultrasound]. *Ceska Gynekol*. 2008;73(6):328-31.
131. Melville JM, Bischof RJ, Meeusen EN, Westover AJ, Moss TJM. Changes in Fetal Thymic Immune Cell Populations in a Sheep Model of Intrauterine Inflammation. *Reproductive Sciences*. 2012;19(7):740-7.
132. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn*. 2015;35(5):413-9.
133. Borgelt JM, Mollers M, Falkenberg MK, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(2):210-6.
134. Brandt JS, Bastek JA, Wang E, Purisch S, Schwartz N. Second-Trimester Sonographic Thymus Measurements Are Not Associated With Preterm Birth and Other Adverse Obstetric Outcomes. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(5):989-97.
135. Yang L, Lv W, Liu Y, Chen K, Xue J, Wang Q, et al. Effect of early pregnancy on the expression of prostaglandin synthases in the ovine thymus. *Theriogenology*. 2019.
136. Parry S, Leite R, Esplin MS, Bukowski R, Zhang H, Varner M, et al. Cervicovaginal fluid proteomic analysis to identify potential biomarkers for preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019.