



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

**PRETERM DOĞUMU ÖNGÖRMEDE
TÜKÜRÜKTEKİ PROGESTERON DÜZEYİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Ulaş BAŞYURT

Danışman

Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU

MANİSA - 2011



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

**PRETERM DOĞUMU ÖNGÖRMEDE
TÜKÜRÜKTEKİ PROGESTERON DÜZEYİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Ulaş BAŞYURT

Danışman

Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU

MANİSA - 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TEŞEKKÜR.....	IV
KISALTMALAR	V
RESİM, TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PRETERM EYLEMİN TANIMI.....	4
2.2. PRETERM DOĞUM İNSİDANSI.....	4
2.3. PRETERM DOĞUM EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.4. PRETERM DOĞUMDA KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.4.1. Obstetrik öykü.....	6
2.4.2. Enfeksiyon.....	7
2.4.3. Maternal Etnik Zemin.....	7
2.4.4. Kanama.....	8
2.4.5. Uterin Faktörler.....	8
2.4.6. Çoğul Gebelik.....	9
2.4.7. Yardımla Üreme Teknolojileri.....	9
2.4.8. Preterm Doğum İçin Yaşam Şekli-İlişkili Riskler.....	10
2.5. PROGESTERON SENTEZİ VE SALGILANMASI.....	10
2.6. PRETERM DOĞUMU ÖNGÖRMEDE BİYOKİMYASAL ÖNGÖRÜCÜLER....	11
2.7. PRETERM DOĞUM EYLEMİNİN MEKANİZMASI.....	13
2.8. PRETERM DOĞUM EYLEMİNİN BELİRTİ VE SEMPTOMLARI.....	15
2.9. SERVİKSİN JİNEKOLOJİK MUAYENE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
2.10. PRETERM DOĞUM EYLEMİNİN TEDAVİSİ.....	16
2.10.1. Yatak istirahati.....	17
2.10.2. Hidrasyon.....	18
2.10.3. Tokoliz.....	18
2.10.3.1. Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri.....	19
2.10.3.2. Magnezyum Sülfat.....	20

2.10.3.3. Prostaglandin Sentez İnhibitörleri.....	21
2.10.3.4. Progesteron.....	21
2.10.3.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	22
2.10.3.6. Nitrit Oksit Salgılatıcı İlaçlar.....	22
2.10.3.7. Oksitosin Antagonisti.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen,yetişmemde büyük emeği olan, kendilerine çok şey borçlu olduğum, çalışmamı yönlendiren,ve destekleyen danışman hocam ve aynı zamanda Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Başkanımız Prof.Dr. Faik Mümtaz Koyuncu'ya ,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamızın labaratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Fatma Taneli ve istatistikler konusunda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Beyhan Özyurt hocama,

Bu süreçte hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan ailem ve eşime,

Teşekkür ederim.....

KISALTMALAR

LBW	Düşük doğum ağırlığı
VLBW	Çok düşük doğum ağırlığı
IMR	Infant mortality rate
NICHD	National Institute of Child Health and Human
EDE	Erken doğum eylemi
AFP	Alfa-fetoprotein
CRP	C-reaktif Protein
CRF	Corticotropin releasing
IL	Interlökin
ICAM	Intraselluler adezyon molekülü-1
CRL	Baş popo mesafesi
BPD	Biparietal çap
HC	Baş çevresi
RDS	Respiratuvar distres sendromu
IVK	Intraventriküler kanama
NEK	Nekrotizan enterokolit
PDA	Patent ductus arteriosus
BV	Bakterial vaginosis
ART	Yardımcı üreme teknikleri
ARK	Arkadaşları
PPD	Pozitif prediktif değer
NPD	Negatif prediktif değer
ACOG	American college of Obstetricians and Gynecologists
FDA	Food and Drug Administration
İV	Intravenöz
OR	Odss ratio
EMR	Erken membran rüptürü
SYF	Sayfa

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1	Gebelik haftasına göre yaşam oranları	Syf.5
Tablo 2	Bishop skoru	Syf.15
Tablo 3	Tokolitik Ajanların Potansiyel Komplikasyonları	Syf.17
Tablo 4	Tokolize Başlama Kriterleri	Syf.18
Tablo 5	Tokoliz Kontendikasyonları	Syf.19
Tablo 6	Tanımlayıcı grup İstatistikleri	Syf.24
Tablo 7	Mann-Whitney U Test	Syf.26
Tablo 8	ROC Analizi Grup İstatistikleri	Syf.26
Tablo 9	Erken doğum hikayesi-doğum haftasına göre çapraz tablosu	Syf.27
Tablo 10	Erken doğum hikayesi-doğum haftasına göre ki-kare testi	Syf.28
Grafik 1	Progesteron 24.hafta düzeyi	Syf.25
Grafik 2	Progesteron 27.hafta düzeyi	Syf.25
Grafik 3	Progesteron 30.hafta düzeyi	Syf.26
Grafik 4	ROC eğrisi	Syf.27
Şekil 1	Preterm doğum eyleminin mekanizması	Syf.14

**PRETERM DOĞUMU ÖNGÖRMEDE
TÜKÜRÜKTEKİ PROGESTERON DÜZEYİ
ÖZET**

Amaç: Çalışmamızda gebelerde tükürükteki progesteron düzeyi ile preterm doğumu öngörebilmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: Bu izlem çalışmasında polikliniğimize başvuran 100 gebeden 24,27 ve 30. haftalarda tükürük topladık. Preeklampsi, diabet, ikiz gebelik,ve intrauterin gelişme geriliği olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Tükürük progesteron değerleri enzim immün assay yöntemi ile tespit edildi. Gebeler doğuma kadar izlendi.

Bulgular: Yüz hastanın onbirinde (%9,09) erken doğum izlendi. Preterm doğum yapanların ortalama progesteron değerleri termde doğum yapanlara göre daha düşük bulundu. İstatistiksel açıdan 24. ve 27. hafta progesteron değerleri anlamlı olarak bulundu ($p=0,031$, $p=0,018$). Otuzuncu hafta preterm doğumların progesteron değerleri düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,061$). Çalışmamızda daha öncesinde erken doğum hikayesi olmayanlarda erken doğum görülme sıklığı %2,2 iken, erken doğum hikayesi olan gebelerde erken doğum görülme sıklığı %27,3 olarak saptandı ($p=0,004$). ROC eğrisinde 27. hafta progesteron değerleri preterm doğumu öngörme açısından 24. ve 30. hafta değerlerinden daha anlamlı olarak bulundu.

Sonuç: Preterm doğumu öngörmede sensitivitesi yüksek ve noninvaziv yöntem olan tükürük progesteron düzeylerine 20-30. gebelik haftalarında bakmak yararlıdır. Ancak preterm doğumun multifaktöriyel bir olay olduğu unutulmamalıdır. Bu açıdan tek bir belirteç ile değerlendirmek yerine kombine olarak hem belirteçlerin hem de kliniğin beraber değerlendirilmesi preterm doğumu öngörmek ve önlemek açısından önemlidir. Böylece yüksek riskli hastalar tespit edilip uygun tedavi başlanabilir

Anahtar Kelimeler: Preterm,tükürük,progesteron,doğum

USE OF SALIVA PROGESTERONE LEVELS TO PREDICT PRETERM LABOR

ABSTRACT

Objective : The objective of our study is to predict preterm labor by using saliva progesterone levels.

Materials and Methods: In this observation study, saliva progesterone levels of 100 patients in 24th, 27th and 30th weeks were evaluated with immun-assay method. The group of the patients who had preeclampsia, diabetes, multiple pregnancy or intrauterine growth retardation were excluded from the study and the patients in the study were followed up to delivery.

Results: In 11 of 100 patients (9.09%) preterm labor occurred. The average progesterone levels of the patients who had preterm labor was lower than the patients who had labor at term. Progesterone levels in 24th and 27th weeks were established statistically different ($p=0,031$, $p=0,018$). Although progesterone levels in the 30th week were measured lower, there was no statistical difference ($p=0,061$). In our study, the preterm labor incidence among the patients who didn't have the history of previous preterm labor was %2.2, the preterm labor incidence among the patients who had preterm labor was calculated as 27.3% ($p=0,004$). In ROC analysis saliva progesterone levels in the 27th week are more significant than 24th and 30th weeks to predict preterm labor statistically.

Conclusion: It is useful to measure saliva progesterone levels which is a non-invasive and high sensitivite method between 20th and 30th week to predict the preterm labor. On the other hand it should be considered that preterm labor is a multifactorial incident. So instead of using only one scale, both clinical signs and laboratuary findings should be assessed to predict and prevent preterm labor. Thus the patients with high risk can be identified and treated immediately.

Keywords: Preterm, saliva, progesterone, labor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum, gebeliğin 20-37. menstrüel haftaları arasında ki doğumlar olarak tanımlanır.Otuzikinci gebelik haftasından önce olan doğumlar ise erken preterm doğum olarak adlandırılır. Bu dönemde gebede 60 dakikada altı adet veya daha fazla kontraksiyon, üç cm servikal dilatasyon, %80 silinme, rüptüre membranlar ve vajinal kanama olması preterm eylem belirtileri olup sıklıkla sonucunda preterm doğum ile birlikte dir^{1,2}.

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum eylemini önceden tahmin etme ve preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir. Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10-11'dir³. 1961'de Dünya Sağlık Örgütü gestasyonel yaşı prematüre bebekler için bir kriter olarak eklemiş ve 37 hafta ve daha öncesinde doğanları bu grupta kabul etmiştir. Düşük doğum ağırlığı (2500 gram ve daha az) ve prematürite (37 hafta veya daha az) arasında ayırım yapılmıştır⁴.

Preterm doğum günümüzde anomalisi olmayan fetusün geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Sanayileşmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma görülmektedir. Preterm doğum oranlarının artmasının nedenleri arasında çoğul gebeliklerin artışı, obstetrik girişim sıklığında artış ve gestasyonel yaş tayini için ultrason kullanımında artış sayılabilir¹².

Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %83'ünün 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere ait olduğu belirtilmektedir^{6,7}. Otuzyedinci gebelik haftasından önceki canlı doğumların insidansı %8-10 olarak bildirilmiştir. Ancak yeni doğanda tesbit edilen morbidite ve mortalitenin %75'i bu grupta ortaya çıkmaktadır. Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75-90'undan preterm doğum direkt olarak sorumludur. Süt çocuğu, neonatal ve postnatal ölüm oranları son 20 yılda yaklaşık olarak yarı yarıya azalmıştır. Ancak preterm (<37 hafta) doğumlarda ve düşük doğum ağırlıklı (LBW<2500 gr) bebeklerde mortalite oranları azalmamıştır. Preterm doğum oranı 1981-1999 yılları arasında %9.4'den %11.8'e yükselmiştir. Yenidoğan ölümlerinin %65'i LBW yenidoğanlarda (tüm doğumların %7.6'sı), %51'i çok düşük ağırlıklı (VLBW <1500gr) yenidoğanlarda (tüm doğumların %1.4'ü) görülür. IMR (infant mortality rate) erken preterm yenidoğanda 1000 doğumda 180.9'dur. Term doğumlarda ise 2.62'dir. Bu da preterm doğumların 69 katıdır. 32-36 hafta arası preterm yenidoğanlarda IMR 1000 doğumda 9.4 olup term yenidoğanlara göre 3.5 kat fazladır⁸.

Erken doğan bebekte görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Günümüzde teknolojinin gelişmesine bağlı, sadece VLBW bebekler bu tehlikelere maruz

kalmaktadır. Bu grubun en düşük ağırlıklı (450-800 gr.) yaşayan grubunda bu oran %25'tir. Bu grupta oluşan en önemli hastalıklar körlük, sağırılık, serebral palsi veya mental retardasyondur⁹.

Preterm bebekler için en önemli iki konu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kaliteleridir. Çünkü çoğunun fiziksel ve entellektüel gelişimleri zamanında doğmuş yaşlıtlarına göre geri kalmaktadır. Bu nedenle preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenmesi obstetriğin en önemli konularından biridir. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirleyerek preterm doğum tanısını önceden koyup önlemeye çalışmak en uygun yaklaşımdır. Preterm doğum tehdidindeki hastalar genellikle preterm doğumu önlemek için tokolitik ajan tedavisi alırlar. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu yedi güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir^{10,11}. Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, gebeliğin erken dönemlerinde preterm doğum riski yüksek gebelerin tesbit edilmesi önem taşımaktadır. Bu hastalara eğitim verilerek gerektiğinde erken müdahale edilmesi, preterm doğumdan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır.

Meis ve arkadaşları (ark.), NICHD (National Institute of Child Health and Human) Anne-Fetus Tıp Bilimleri Network'u çerçevesinde yaptıkları araştırmada, tekil gebelikleri toplum kaynaklı bir çalışmada incelemişler ve 37. haftadan önce doğuma neden olan faktörleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Preterm doğumların yaklaşık %28'inde neden ortaya konmuştur. Bunlar, preeklampsi (%43), fetal distress (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (%10), abruptio plasenta (%7), fetal ölüme (%7) bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Geri kalan %72 ise, membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak ortaya çıkan spontan preterm eylem neticesinde gerçekleşmiştir^{12,13,14}.

EDE'nin (Erken doğum eylemi) tanısı jinekolojik muayene yapılarak servikal değişikliklerin saptanması ve uterin kontraksiyonların varlığının tespit edilmesi ile mümkündür. Ancak tanıda yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Bu durumda hasta hem hastanede gereksiz yere kalmakta hem de masraf artmaktadır. Aynı zamanda tokolitik ajan kullanımının kendisi de anne ve fetus üzerine bilinen yan etkileri nedeniyle bir risk oluşturmaktadır¹⁵.

EDE tanısını koymak için yapılan jinekolojik muayenede Bishop Skoru kullanılmaktadır. Bu tür bir muayenenin objektif olmaması ve her muayenenin infeksiyon açısından risk oluşturması, kullanımını ve güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Aynı zamanda bazı araştırmacılar tarafından jinekolojik muayene ile servikal açıklığın teşhis edilmesinin de iyatrojenik olarak prematür doğum ve eylem için risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir¹⁶.

Serviksin değerlendirilmesinde kullanılacak diğer bir yöntem ise transabdominal ve transvajinal yolla yapılan servikal uzunluk ölçümleridir. Bu yöntemle serviks uzunluğu, hunileşmenin mevcudiyeti, hunileşmenin boyu ve genişliği araştırılabilmektedir. Serviksin ultrasonografi ile görüntülenmesi, serviks uzunluğu ve erken doğum eyleminin değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olarak görülmektedir^{15,17,18}.

Rahat farkedilebilen servikal efasman ve dilatasyon olmadan önce, gerçek ve yalancı eylem arasında erken dönemde ayırım yapabilmek güçtür. Braxton –Hicks kontraksiyonları yüzünden tek başına uterus kontraksiyonları yanlış yönlendirilebilir. Düzensiz, belirli bir ritme sahip olmayan, ağrılı ve ağrısız olabilen bu kontraksiyonlar, preterm eylem tanısında önemli bir karmaşaya neden olabilir. Seyrek olmayarak, termden önce doğuran kadınlarda Braxton –Hicks kontraksiyonları olarak değerlendirilen uterus aktivitesi ortaya çıkar ve bu da yanlış şekilde yalancı eylem tanısına yönlendirir.

Preterm doğumu önceden belirlemek için plazma ve serumda birtakım maddeler bakılmıştır. Bu amaçla alkalin fosfataz, AFP (alfafetoprotein), CRF (corticotropin releasing factor), CRP (C reaktif protein), ferritin, IL-6 (interlökin-6), ICAM-1 (intraselluler adezyon molekülü-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak ideal duyarlılık ve öngörü değeri olan bir test yoktur.

Lachelin ve ark.2009 yılında yaptığı çalışmada preterm doğum için yüksek riskli olan gebelerde tükürükteki düşük progesteron düzeyinin spontan preterm doğumla ilişkili olduğunu saptamıştır²⁰.

Yaptığımız bu çalışmada 24-30.haftalar arasında tükürükteki progesteron düzeyinin spontan preterm doğumu öngörmesini amaçladık. Bu amaçla 24. haftadan itibaren 3 hafta arayala 3 defa progesteron ölçümleri yaptık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Preterm Doğum ve Preterm Doğum Eyleminin Tanımı

Preterm doğum, gebeliğin 20-37. menstrüel haftaları arasında ki doğumlar olarak tanımlanır. Otuzikinci haftadan önce olan doğumlara ise erken preterm doğum olarak adlandırılır. Bu dönemde gebede 60 dakikada altı adet veya daha fazla kontraksiyon, üç cm servikal dilatasyon, %80 silinme, rüptüre membranlar ve vajinal kanama olması preterm eylem belirtileri olup sıklıkla sonucunda preterm doğum ile birlikte dir^{1,2}.

Son adet tarihinin kesin olarak bilinmediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulur. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden CRL (Baş-makat mesafesi) özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir. Onüçüncü haftadan itibaren BPD (Biparietal çap) ve HC (Baş çevresi) ölçümleri kullanılır ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL kadar kesin sonuç vermeyebilir²¹. Bu nedenle son adet tarihinin bilinmediği durumlarda preterm doğum eyleminin tesbiti için erken gebelik ultrasonografisi çok değerlidir.

2.2 Preterm Doğum Eyleminin Sıklığı

Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık gebelikte rastlanabilen pek çok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların görülme sıklığında önemli bir azalma bulunmamaktadır. Günümüzde ülkeler ve ırklar arasında, taşınan risklere göre farklılıklar olmakla birlikte her 10 gebelikten birinde prematür eylem ve doğum olmaktadır⁶. Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin % 83-85'inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır. Otuzyedinci haftadan önce doğan bu bebeklerdeki neonatal kayıpların %66'sı 28. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir^{6,23}. Yirmidokuzuncu haftadan önceki doğumlarda gestasyonel yaş sağ kalım için daha önemli bir belirteçken, bu haftadan sonra doğum ağırlığı, sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak, 28. haftaya kadar erkek bebeklerdeki mortalite oranları, kızlarınkinin 2 katıdır. İkizlerde de mortalite tekiz gebeliklerin 3-4 katıdır^{12,25}. Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterekolit (NEK), sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), hiperbilirubinemi, retinopati ve bronkopulmoner displazidir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır.

Yenidoğanların hayatta kalmaları ile ilgili beklentiler, doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve maturite ile ilgilidir. Doğum ağırlığına bağlı hayatta kalma sınırı ülkeden ülkeye hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Çünkü hayatta kalma oranı, yenidoğan yoğun bakım şartları ile doğrudan ilişkilidir. Tablo-1' de bebeklerin haftasına göre yaşam oranları ve 1 haftalık gelişmenin bu oranlara etkileri görülmektedir²⁶. Ülkemizde üçüncü düzey yoğun bakım koşullarında da Sağlık Bakanlığı verilerine göre

sonuçlar benzer gözükmektedir.

2.3. Preterm Doğumun Epidemiyolojisi

Preterm doğuma yol açabilecek çok sayıda maternal ve fetal tanı mevcuttur. Preterm eylem, preterm membran rüptürü, preeklampsi, abruptio plasenta, çoğul gebelik, plasenta previa, fetal büyüme kısıtlılığı, aşırı veya yetersiz amniotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, amnionit, servikal yetmezlik, diabet, astım, ilaç suistimali ve piyelonefrit gibi anneye ait tıbbi problemler preterm doğum ile ilişkilidir. Preterm doğuran kadınlarda daha sık bildirilen maternal özellikler: siyah ırktan olmak, düşük sosyoekonomik durum, kötü beslenme, periodontal hastalık, düşük gebelik öncesi ağırlık (BMI<19.6), doğum öncesi bakımın yetersiz olması yada hiç olmaması, anne yaşının 18'den küçük yada 35'den büyük olması ağır iş, yüksek stres düzeyi, anemi, sigara içimi, genitoüriner enfeksiyon veya kolonizasyon, servikal hasar veya anormallik, uterus anomalisi veya fibroidler, aşırı uterin kontraktilite, 1 cm'den daha fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den daha fazla silinme ve preterm doğum öyküsüdür.

Tablo-1: Gebelik Haftasına Göre Yaşam Oranları

Gebelik Haftası	Haftaya göre yaşam(%)	Bir haftanın yaşam oranına etkisi(%)
23	25	
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99	<1
36	99	<1

Preterm doğumlar, yukarıda belirtilen hastalıklar ile anne ve/veya fetusu riske sokan faktörlerin varlığı veya yokluğu temeline dayanan iki geniş kategoriye ayrılmıştır. Bunlar spontan ve endike preterm doğumlar olarak nitelenir.^{27,28}. Endike preterm doğumlar Birleşik Devletler'deki doğumların %25'ini oluşturur ve anne, fetus veya her ikisi için gebelik devam ettirildiği takdirde kabul edilmez risk oluşturacak olan tıbbi ve obstetrik koşullarda yapılır. Endike preterm doğumda en sık rastlanılan tanılar: preeklampsi (%40), fetal distress (%25), intrauterin büyüme gelişme geriliği (%10), plasental abruptio (%7) ve fetal ölüm (%4)'dür²⁸.

Spontan preterm doğumlar, preterm eylem, preterm membran rüptürü, servikal yetmezlik veya amnionit gibi kendisiyle ilişkili tanılara dayalıdır. Açık bir maternal veya fetal hastalık yokken doğum eylemi başlar. Spontan preterm doğum ile ilişkili risk faktörleri genital yol enfeksiyonları, beyaz olmayan ırk, çoğul gebelik, ikinci üç ayda kanama, gebelik öncesi düşük maternal ağırlık, ve önceki preterm doğum öyküsünü içerir^{29,30}. Preterm doğumların yaklaşık 75'i spontandır^{27,28}.

Spontan preterm doğumlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, preterm doğumun doğum anındaki gebelik yaşı ve izleyen gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı açısından iki farklı şekli ortaya koymaktadır³¹. 32. haftadan önce doğumlar sıklıkla enfeksiyon ile ilişkilidir. Bebek için uzun süreli morbidite daha sıktır. Sonraki gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı daha yüksektir. 32. haftadan sonraki doğumlar genellikle artmış uterin kontraksiyon frekansı, hidramniyos veya çoğul gebelik sonucunda artan uterus hacmi ile sıklıkla birlikte olup, enfeksiyonla veya uzun süreli morbidite ile komplike olma olasılığı daha düşüktür ve biraz daha düşük nüks riski taşımaktadır.

2.4. Preterm Doğum İçin Klinik Risk Faktörleri

2.4.1. Obstetrik öykü

Preterm doğum öyküsü sonraki gebeliklerde erken doğum riskini yaklaşık iki kat artırır. Sonraki erken doğum riski önceki preterm doğum sayısı arttıkça artar ve preterm olmayan her doğumla azalır.

Önceki elektif gebelik sonlandırılması öyküsünün preterm doğum riskini arttırıp arttırmadığına dair çelişen kanıtlar vardır. Son bir çalışma, elektif bir abortusun sonraki gebelikte 22-32. haftalar arasındaki preterm doğum riskini arttırdığını (OR 1.5, %95 CI 1.1-2.09) rapor etmiştir. Birden fazla elektif gebelik sonlandırılmasının özellikle 28. gebelik haftasından önce preterm doğumlar açısından daha yüksek riski yaratması söz konusudur³².

2.4.2. Enfeksiyon

Sistemik ve genital yol enfeksiyonları preterm doğum ile önemli düzeyde ilişkilidir³³. Spontan preterm eylem ve sağlam membranları olan kadınlarda alt genital kanal florası sıklıkla amniotik sıvıda, plasentada ve membranlarda mevcuttur. Flora içeriği üreaplazma ürealitikum, mikoplazma hominis, fusobakterium türleri, gardnella vaginalis, peptostreptokoklar ve bakteroides cinsleridir^{146,147}. Trikomanas vaginalis de preterm doğumla ilişkilidir, ancak odds ratio (OR) orta düzeydedir (11.3, %95 CI 1.1-1.4)³⁴.

Enfeksiyonun klinik ve histolojik kanıtları doğumdaki gebelik yaşı azaldıkça, özellikle 30-32. haftadan önce daha sıktır. 34. haftadan önce preterm eylemi olan kadınların %20-60'ında fetal membranların ve amniotik sıvıların pozitif kültürleri elde edilmiştir^{35,36}. Pozitif kültür frekansı gebelik haftası azaldıkça artar, 30.haftadan sonra %20-30 iken, 23-24.haftada %60'a çıkar. Enfeksiyonun kanıtı 34.haftadan sonra daha azdır.

Bakteriyel vaginosis (BV) vajenin eko sisteminin değiştiği bir durum olup gram negatif anaerobik bakteriler normalde baskın olan laktobasillerin yerine geçmesiyle ortaya çıkar. BV spontan preterm doğum riskindeki iki kat artış ile ilişkilidir³⁷. BV erken gebelikte saptanırsa, preterm doğum ilişkisi daha güçlüdür³⁸. BV ve preterm doğum arasındaki ilişkiye rağmen antibiyotik tedavisi preterm doğumda bir azalma gerçekleştirilmemiştir^{39,40}. Bu durum ilişki mekanizmasının tahmin edilenden daha kompleks olduğunu düşündürmektedir⁴¹.

Genital yol dışındaki enfeksiyonlar, başta idrar yolu ve batın içi enfeksiyonlar olmak üzere preterm doğum ile de ilişkilidir⁴². Hastalığın tahmin edilen mekanizması hemen yanındaki üreme organlarında ortaya çıkan inflamasyondur. Ancak uzak bölgelerdeki kronik enfeksiyonlar özellikle artmış preterm doğum riski ile ilişkilidir. Mevcut literatür, annede periodontal enfeksiyon ile inflamasyonu preterm doğum ile ilişkilendirilmektedir^{43,44}. Bu ilişki, birlikte olan değişkenlere göre ayarlandıktan sonra da devam eder. Periodontal hastalığın, lokal inflamatuvar süreç sırasında üretilen sitokinler ile veya periodontal organizmaların anne dolaşımından plasentaya girmesi ile etkili olması mümkündür. İlginç olarak, periodontit, BV'de olduğu gibi, değişime uğramış ev sahibi flora ile karakterizedir ve bu açıdan benzerdir.

2.4.3. Maternal Etnik köken

Preterm doğum, siyah kadınlarda diğer etnik gruptaki kadınlara göre yaklaşık iki kat hızda görülür. 2003 yılında, Latin ırkından olmayan siyah kadınlarda doğumların %17,8'inde, Latin ırkından kadınların %11.9'unda, Latin ırkından olmayan beyaz kadınların %11.3'ünde doğum 37. haftadan önce olmuştur⁴⁵. Bu uyumsuzluğun nedenleri açık değildir. Her ne kadar preterm doğum siyah kadınlar arasında artan eğitim durumu ile azalırsa da tüm eğitim düzeyindeki siyah olmayan kadınlar arasındaki hızı yüksek kalır⁴⁶.

Siyahlardaki yüksek preterm doğum hızının potansiyel açıklaması olarak BV üzerinde çalışılmıştır. Gebelerde vajen florasını değerlendiren bir büyük gözlemsel çalışma, BV ile ilişkili organizmaların siyah kadınlarda daha sık olduğunu, sağlık davranışları kontrol edildikten sonra bile bu bulgunun devam ettiğini bulmuştur. Cinsel temas sıklığı ve cinsel eş sayısı ırka göre farklı değildir⁴⁷. Ancak, izleyen çalışmalar, hem beyazlarda hem de siyahlarda BV tanısı konulup tedavi edilse bile preterm doğum hızlarında azalma olmadığını bulmuştur³⁹.

2.4.4. Kanama

Gebelikte vajinal kanama –plasenta previa, plasenta abruptio ve orjini belirsiz olan kanamalar –preterm doğum için risk faktörüdür^{28,48,49,50}. Açıklanamayan vajinal kanama inatçı olur ve beyaz kadınlarda görülür ise, daha sonra gelişecek preterm doğum ile kuvvetli ilişki gösterir⁵¹. Yapısal fetal anomali yokluğunda maternal serum alfa fetoprotein artışı fetomaternal kanamanın bir belirtecidir. Aynı zamanda, artmış preterm doğum insidansı ile ilişkilidir^{51,52}. Bu durum, gizli plasental kanamanın preterm doğuma yol açabileceğini düşündürür. Kanamaya bağlanabilen preterm doğum riskinin boyutu sadece gebelik sırasında kanamanın ortaya çıktığı haftaya ve kanama miktarına değil, aynı zamanda kanamanın nedeni veya nedenleri ile de ilişkili olabilir.

2.4.5. Uterin Faktörler

Transvajinal ultrasonografi ile ölçüldüğünde servikal uzunluk hem tekil hem de çoğul gebeliklerde preterm doğum riski ile tersine orantılıdır^{53,54,55,56}. Onsekiz ile otuzikinci gebelik haftaları arasında servikal uzunluk azaldıkça spontan preterm doğum riski artar^{53,54,57}. Onaltıncı gebelik haftasından önce serviks uzunluğu ölçümü preterm doğum riski ile ilişkili değildir. Bunun nedeni serviks ve alt segmentin 16-20. haftadan önce ayırt edilmesinin güç olması nedeniyle servikal uzunluk ölçümleri değişkenliğin artmış olmasıdır⁵⁸. Onaltıncı haftadan sonra servikal uzunluk ve preterm doğum riski arasındaki ilişki servikal uzunluk ölçümü boyunca daha belirgindir: medyan'ın (24-28.haftada 35 mm) üzerindeki değerler için bile uzunluk azaldıkça risk artmaktadır.

Sonografik servikal uzunluk ölçümü servikal yeterlilik veya yetkinliğin dolaylı değerlendirilmesini sağlar. Servikal uzunluğu 22-24.gebelik haftalarında 10.persentil veya altında (endovajinal ultrason ile 25 mm) olan kadınların serviks uzunluğu 75. persentil (endovajinal ultrason ile 40 mm) üzerinde olan kadınlar ile kıyaslandığında 35. haftadan önce preterm doğum riski 6.5 kat (%95 CI 4.5-9.3), 32.haftadan önce preterm doğum riski 7.7 kat (%95 CI 4.5-13.4) artmıştır. Serviks uzunluğu, spontan preterm doğum öyküsü ve tekrarlayan preterm doğum riski ile kuvvetli ilişki içindedir. Önceden preterm doğum öyküsü

olan kadınlarda 35. haftadan önce tekrarlayan preterm doğum olasılığı servikal uzunluk 24. haftada 25 mm veya altında ise %31'den, servikal uzunluk 26-35 mm ise %16'ya; servikal uzunluk 36 mm ve üzerinde ise %8'e azalır (35mm=50. persentil). Tersine, önceki doğum veya doğumları termde olan kadınlarda 35. haftadan önce doğum, serviks 25 mm veya altında ise %8, 26-35 mm ise %4; 36 mm ve üzerinde ise %2'dir⁵⁹. Bu ilişki maternal etnisite ve genitoüriner yol enfeksiyonu gibi diğer faktörler kontrol edildiğinde bile devam eder. Servikal uzunluk ve preterm doğum riski arasındaki ilişkinin açıklaması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak serviks büyüklüğü ve uzunluğundaki biyolojik farkların uterus hacmi, kontraksiyonlar ve genital yol enfeksiyonları gibi dış faktörlere bağlı olarak değişmesi olasıdır.

Uterusun konjenital yapısal anomalileri müllerian füzyon defektleri olarak bilinir ve serviks, uterin corpus veya her ikisini de etkileyebilir. Uterus malformasyonu olan kadınlarda preterm doğumların riski malformasyonun özelliğine göre %25-50 arasındadır⁶⁰. Anormal servikal gelişme, servikal direncin azalmasına neden olabilir. Plasentanın uterin septuma implantasyonu plasental ayrılma ve kanamaya neden olarak preterm doğuma sebep olabilir. İn utero dietilstilbestrol'e maruz kalan kadınlarda görülebilen T şeklinde bir uterus da artmış preterm eylem ve doğum riski ile ilişkilidir⁶¹.

2.4.6. Çoğul Gebelik

Erken doğum riskleri fetuslerin sayısı ile artar. Bu durum eylemin erken başlatılmasına yol açan potansiyel mekanizmalar olarak uterin aşırı gerilme ve fetal uyarı verme olarak düşünülür. Fakat, ikizi olan kadınların hemen hemen %50'si, 37.haftadan sonra doğurur. Bu durum uterin gerilme veya şişmenin servikal uzunluk⁵⁶, fiziksel aktivite, uterin tonus ve diğer risk faktörlerinin olması veya olmamasına göre değiştiğini düşündürmektedir.

2.4.7. Yardımla Üreme Teknolojileri

Preterm ve LBW doğumlar yardımcı üreme teknolojileri (ART) sonrası oluşan gebeliklerde daha sık görülür⁶². ART sonrası artmış preterm doğum hızı sadece artmış olan çoğul gebeliklere değil, aynı zamanda tekil gebeliklerde de artmış preterm doğum hızına bağlıdır. LBW, VLBW ve preterm doğum hızları 1996-2000 yılları arasındaki tekil gebelikler için azalmış olmasına karşın spontan oluşan tekil gebeliklerden hala belirgin olarak daha yüksektir ve rölatif risk 1.41'dir (%95 CI 1.32-1.51)⁶³. Helmerhorst ve ark. 27 çalışmayı derleyen bir çalışma sonucunda, 32.haftadan önce doğum hızını 3 kat artmış şekilde bulmuştur (%95 CI 2.03-5.28).

2.4.8. Yaşam Şekli İlişkili Riskler

Maternal stres, maternal sigara içimi, cinsel uygulamalar, yapılan işin doğası, süresi ve yoğunluğunun preterm doğum riskine katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Sigara içimi preterm ve LBW doğumlarla, özellikle de preterm membran rüptürü ile ilişkilidir^{64,65}. Cinsel aktivite ve preterm doğum arasındaki olası bir ilişki, cinsel teması takiben artan kontraksiyon sıklığı ve cinsel aktivite sonrası preterm doğum riskini etkileyebilecek genital yol enfeksiyonuna yakalanma olasılığını var olması gözlemlerine dayanmaktadır⁶⁶. Ancak risk artışına dayanak yapılacak veriler yoktur. Yeni veriler, fiziksel güç gerektiren iş ve preterm doğum arasında sadece ılımlı bir ilişki olduğunu göstermektedir⁶⁷.

2.5. Progesteron Sentezi , Salgılanması Ve Fizyolojik Etkileri

Plasentanın asetattan kolesterol sentez etme kapasitesi yeterli değildir. Kolesterol sentezinde HMG CoA redüktaz enziminin aktivitesi azdır. Plasenta progesteron sentezi için ihtiyacı olan kolesterolü anne dolaşımından LDL kolesterol olarak alır. Trofoblastların yüzeyinde LDL reseptörleri vardır. LDL kolesterolü bağlanır ve hücre içine alınır. Serbest kolesterol açığa çıkarılır ve kolesterol yan zincir klivaj enzimi (P450scc) ile pregnenolona dönüştürülür. Pregnenolon 3 beta hidroksisteroiddehidrogenaz (3 β -HSD) tarafından progesterona dönüştürülür. Progesteron adrenal korteks ve gonadlardan salgılanan steroid hormonların kökenidir. Progesteron 21 karbon atomu içeren bir hormondur.

Gebelik boyunca progesteron yükselir. Gebelikte progesteron salgısını son adet tarihinden itibaren gebeliğin ilk 7-8 haftasında korpus luteum, 2-3 haftalık bir geçiş döneminin ardından 10. haftadan sonra plasenta yapar. İlk 7-8 haftada korpus luteumun görev yapması gebeliğin devamı için şarttır. Progesteron desidua ve fetal membranlar tarafından da üretilmektedir. Term plasenta günde yaklaşık 250mg progesteron üretir. Maternal progesteron plazma düzeyi normal gebelikte luteal fazın sonunda yaklaşık 25ng/ml, ilk trimester sonunda yaklaşık 150 ng/ml, ve term gebelikte 150ng/ml olur. Plasentanın ürettiği hormonun %90 kadarı maternal dolaşıma geçer. Progesteron üretimini plasenta anne yardımı ile yaptığı için fetal ölüm göbek kordonunda kan akımının azalması ve anensefali gibi durumlarda östrojen üretimi azalırken progesteron üretimi etkilenmez. Progesteron <5ng/ml ise intrauterin canlı normal gebelik değildir. Progesteron intrauterin ve extrauterin gebeliklerin ayırıcı tanısında yeterli duyarlılıkta değildir.

Progesteronun fizyolojik etkileri: Endometriumu implantasyona hazırlar. Myometrial hücrelerde progesteron reseptörüne bağlanarak kontraktiletiyi azaltır ve uterusun sakin kalmasını sağlar. Uterin kasılmaları arttıran prostaglandinlerin oluşumunu inhibe eder. Tüm memelilerde gebeliğin devam etmesinde en önemli hormondur. Yüksek düzeyde bulunan progesteron T lenfositleri inhibe ederek gebeliğin yalancı doku olarak algılanıp

red edilmesini önler. Progesteron termojenik etkiye sahiptir. Ovulasyon sırasında bazal vucut ısısının yükselmesinden sorumludur. Yüksek doz progesteron böbrekte aldosteron etkisini bloke ederek natriürezise sebep olur. Progesteronun belirgin bir anabolik etkisi yoktur.

2.6. Preterm Doğumu Öngörmeye Biyokimyasal Öngörücüler

Preterm doğumu önceden belirlemek için plazma ve serumda birtakım maddeler bakılmıştır. Bu amaçla alkalen fosfataz, AFP, CRF, CRP, ferritin, IL-6, ICAM-1 üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yüzde doksanı fetal kaynaklı olan estriol düzeyi doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Pek çok araştırmacı, annenin salgılarındaki artmış östriol oranıyla, bunu takiben daha sonra ortaya çıkan preterm doğumlar arasında bir ilişki bildirmişlerdir⁶⁸. Goodwin (1999), anne salgılarındaki östriolün potansiyel değerini gözden geçirmişler ve bu testin daha ileri değerlendirmelerden geçmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır⁶⁹.

Bozdağ ve ark. erken membran rüptürü (EMR) ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin sırasıyla (17.6 , 15.0 gr/dl ve 15 7.4 gr/dl), kontrol grubunun ferritin değerinden (10.5, 7.7 gr/dl) daha yüksek bulunduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir . Bu sonuçla, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritinin preterm doğum tehdidi ve EMR takibinde kullanılabileceğini destekler nitelikte bulmuşlardır⁷⁰.

Serviko-vajinal sekresyonlarda bakılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Hepatositler, habis hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve fetal amniyonun da aralarında bulunduğu çeşitli hücreler tarafından üretilen, yirmi değişik molekül biçimi olan 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoproteindir. Fetal fibronektin amniotik sıvı, plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmunhistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde bulunduğunu göstermektedir. Gebelik ürünleri ile uterusun iç yüzeyi arasındaki bağlayıcı moleküldür. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24.haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desiduedan ayrıldığını gösterir. Otuzbeşinci gebelik haftasından önce servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığının saptanması erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir¹².

İlk olarak Lockwood ve ark. preterm doğum eylemi riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlardır. Preterm doğumu belirlemede fetal fibronektinin sensitivitesini %82, spesifitesini %83, pozitif prediktif değerini %83 ve negatif prediktif değerini %81 olarak bulmuşlardır⁷².

Daha sonra preterm doğum için düşük riskli ve yüksek riskli gebelerde fetal fibronektin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalarda preterm doğumun diğer belirteçleri de araştırmalara eklenmiştir. Di Stefano ve ark., 60 düşük riskli gebede, 24-36.haftalar arasında, iki haftada bir servikal swabta ELİSA yöntemi ile fetal fibronektin araştırmışlar. Cut-off değeri 50 ng/ml alındığında fetal fibronektinin preterm doğum için sensitivitesini %66, spesifitesini %82, pozitif prediktif değerini (PPD) %33, negatif prediktif değerini (NPD) %95 olarak bulmuşlardır. Preterm doğum için düşük riskli gebelerin servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin bulunmasının, preterm doğum riskini artırdığı sonucunu bulmuşlardır⁷³.

Goepfert ve ark. kantitatif fibronektin değerleri ve spontan preterm doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 2926 hastada 24, 26, 28 ve 30. gebelik haftalarında, servikal ve vajinal örneklerde, ELİSA yöntemi ile fibronektin araştırılmıştır. Yirmi-üçyüz ng/ml fetal fibronektin değerlerinde spontan preterm doğum riskinin arttığı bulunmuştur. İstatistiksel analizler sonucunda 35. haftadan önce oluşan spontan preterm doğumlar için 24-30. haftalar arasında 50 ng/ml fetal fibronektin değerinin belirleyici olduğu sonucuna kararına varılmıştır⁷⁴.

Yapılan diğer çalışmalarda da; 24-36.gebelik haftaları arasında, >50 ng/ml vajinal fetal fibronektin (daha anlaşılır ifade et) değerlerinin, spontan preterm doğum riskini artırdığı ve semptomatik preterm doğum tehdidinin preterm doğuma ilerlediği, yenidoğanın mortalite ve morbiditesinin arttığı gösterilmiştir^{76,77}.

Closset ve ark. ise EMR olmayan ve erken doğum tehdidi nedeniyle hospitalize edilen, 24-36. gebelik haftaları arasındaki, 61 tekiz gebe ile yaptıkları prospektif çalışmada, gebelerin servikovajinal sekresyonlarında fibronektin varlığını hızlı swab test ile araştırmışlardır. Servikovajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifliğinin sensitivitesi %52, spesifitesi %89, PPD'i %75, NPD'i %76 olarak bulunmuştur. Servikovajinal sıvıda fetal fibronektin varlığının preterm doğum riskini artırdığı sonucuna varılmıştır⁷⁷.

Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir^{13,18,61}.

Fetal fibronektin ve servikal uzunluk anlamlı ve aşikar şekilde preterm doğumun tekrarlama riskini etkilemektedir. Iams ve ark. yaptıkları çalışmada, preterm doğum öyküsü olan, 22-24.gebelik haftalarında fetal fibronektin pozitif olan hastalarda, negatiflere göre preterm doğum tekrarlama riski iki kat; servikal uzunluğu kısa olup fetal fibronektini pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre dört kat arttığı bulunmuştur⁸¹. Grobman ve arkadaşları fetal fibronektin sonuçlarının bilinmesinin tedaviyi ve maliyeti etkileyip etkilemediğini tesbit etmek için yaptıkları çalışmada, 24-34. haftalarda tekiz gebeliği ve preterm kontraksiyonları olan hastalar fetal fibronektin örnekleri alınıp iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki hekimlere sonuçlar açıklanmış, diğer gruba açıklanmamıştır. Birinci ve ikinci grup arasında doğum süreleri (ortalama 4 saat-3 saat), hastaneye yatış (%28 - %26), tokoliz (%18 - %16), iş kaybı (%27 - %26), toplam sağlık harcamaları açısından fark görülmemiştir. Bu çalışma grubunda fetal fibronektin kullanımı preterm kontraksiyonlarla ilgili hekimlerin davranışlarını ve sağlık harcamasının maliyetini etkilememiştir⁸².

Servikal manipulasyon ve peripartum infeksiyon gibi faktörlerin, fetal fibronektin salınımını stimüle edebileceği de dikkate alınmalıdır^{46,123}. Buna benzer şekilde, Jackson ve ark. (1996), insan amniyon hücrelerinin in vitro ortamda infeksiyona bağlı preterm eylem başlatıcı inflamasyon ürünleri tarafından stimüle edildiğinde, fetal fibronektin üretebileceklerini göstermişlerdir⁸³.

2.7. Preterm Doğum Eyleminin Mekanizması

Doğum eyleminin başlamasında pek çok etkenin rol aldığı bilinmektedir^{84,85}. Memeli hayvanlarda progesteron düzeyleri gebeliğin sonuna doğru düşer. Progesteronun azalması ve gebelikteki yüksek östrojen düzeyi nedeniyle, hücrelerarası gap-junction oranı artar. İnsanlarda plasental progesteron üretiminde azalma olmamasına rağmen endojen bir progestin olan kortizolün benzer mekanizma ile doğumu başlattığı düşünülmektedir. Gebeliğin sonunda fetal adrenal bezden kortizol salgısı artar, kortizol progesteron ile yarışır. Bu durumu CRH (Kortikotropin releasing Hormon) geni düzenler^{5,10}. Prostaglandin sentezinin de artmasıyla uterus kasılmaları başlar ve servikte değişiklikler meydana gelir. Erken doğum eyleminde fizyopatolojinin giderek daha fazla anlaşılmasıyla erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesine yönelik tanı araçları gün geçtikçe artmaktadır.

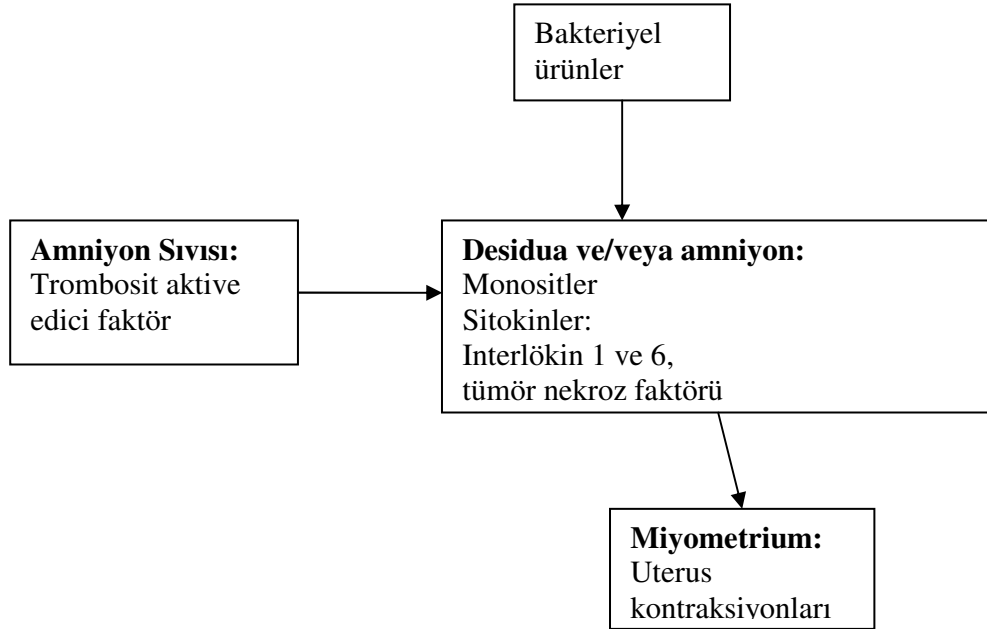
Assendan yolla amniyo-koriyonik-desidual infeksiyon ve lokal inflamasyona yol açan mikroorganizmalar endotoksin ve inflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) üretiminde artışa neden olur. Bu olay amniyo-koriyonik zar ve desiduada prostaglandin birikimine yol açar. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar.

Prostaglandin ve sitokinlerin etkisi ile amniyo-koriyonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak amniyo-koriyonik, desidual ve servikal IL-8 üretimi artarak polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda rahim ağzında değişiklikler oluşur. Böylece koriyonun desiduadan ayrılarak membranların premature olarak açılmasına zemin hazırlar.

Bu inflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplasental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanamayla birlikte, uteroplasental vasküler yetersizlik oluşur. Bu olay bazen fetal hipoksemiye neden olacak kadar yoğun olabilir.

Anneden infeksiyon veya fetusta hipoksi nedenli stres durumu, adrenal ve hipotalamik kökenli değişik stres hormonlarının salınmasına neden olur. Bunun sonucunda plasenta, desidua ve amniyo-koriyonda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostaglandin üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur^{12,87}.

ŞEKİL 1- Preterm Doğum Eyleminin Mekanizması



2.8. Erken doğum Eylemi Belirti ve Semptomları

- Bel ağrısı ve pelvik bası hissi
- Menstrüel tarzda kramp
- Suprapubik bası hissi
- Uyluğa vuran ağrı
- Vajinal akıntıda değişiklikler ve /veya gebelerin %30-50'inde vajinal akıntıda ani artış
- Diyare

Erken doğum tehdidi tanısı alan gebelerde yapılan bir çalışmada en sık görülen belirtiler şöyle sıralanmıştır : uterus kontraksiyonları %71, pelvik bası hissi %50, bel ağrısı %47, artmış vajinal akıntı %45, menstruasyondakine benzer kramplar %43⁸⁸.

Bazıları, bu semptomlarla normal gebeliklerde sık karşılaştığını, bu yüzden de hastalar, hekimler ve hemşireler tarafından sıklıkla atlanabildiğini düşünürler. Iams ve ark., 1990; Kragt ve Keirse 1990, bu bulguların ve semptomların önemini vurgulamışlardır. Buna karşılık, Copper ve ark. (1990), bu bulgu ve semptomların , preterm doğumun tahmininde önemli rol oynamadıklarını bildirmişlerdir. Iams ve ark., 1994 'de yaptıkları çalışmanın devamını teşkil eden çalışmalarında, uterus kontraksiyonları da dahil olmak üzere preterm travayın belirtisi olan bulgu ve semptomların, preterm travaydan sadece 24 saat önce ortaya çıktığını bulmuşlardır. Dolayısıyla bu bulgu ve semptomlar, preterm doğumun geç uyarı sistemi olarak kabul edilebilirler^{12,89}.

2.9. Serviksin Jinekolojik Muayene İle Değerlendirilmesi

Servikal açıklığı belirlemek için yapılan jinekolojik muayene enfeksiyon riski taşır. Aynı zamanda prematür membran rüptürüne neden olabilir. Muayeneler sonrasında maternal kanda prostaglandin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Jinekolojik muayene ile sadece serviksteki gros patolojileri ayırt etmek mümkündür. Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. Bishop skoru Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2:Bishop skoru

Skor	0	1	2	3
Dilatasyon	kapalı	1-2cm	3-4cm	>5
Silinme	%0-30	%40-50	%60-70	>%80
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	
Pozisyon	Retrovert	Santralize	Antevert	
Prezente olan kısım seviyesi	-3	-2	-1	+1,+2

Yapılan bir çalışmada 35. gebelik haftasından önce olan doğumlarda Bishop skorunun duyarlılık ve pozitif kestirim değerinin düşük olduğu saptanmıştır⁶⁹. Papiernik ve ark., 30. gebelik haftasından önce internal osta 1 cm veya daha fazla açılma saptanmasının % 20 oranında erken doğum eylemi ile birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada doğumun zamanında veya erken olmasından bağımsız olarak doğum öncesi rahim ve rahim ağzındaki değişikliklerin 6 hafta öncesinden başladığı öne sürülmüştür⁹⁰.

Stubbs ve ark. servikal değişikliklerin belirlenmesinin 34. gebelik haftası öncesi ancak % 50 duyarlı olabileceğini fakat %78 - 91 özgüllüğü olduğunu bildirmişlerdir⁹¹. Benzer sonuçlar Leveno'nun çalışmasında da vurgulanmaktadır⁹². Buekesn ve ark. düzenli jinekolojik muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken doğum oranlarının %6.6 ve %7.7 olarak belirlemişler ve düzenli jinekolojik muayenenin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedeğini vurgulamışlardır⁹³.

Gebeliğin ortasından sonra gelişen asemptomatik servikal dilatasyon, preterm doğum için bir risk faktörü olarak önem kazanmıştır. Bazı yazarlar, böyle bir dilatasyonun, özellikle doğum yapmış kadınlarda normal bir anatomik varyant olduğunu düşünmüşlerdir. Yakın geçmişteki çalışmalar, doğum yapmış olmanın, üçüncü trimesterin başlarında saptanan servikal dilatasyonu açıklamak için tek başına yeterli olmadığını iddia etmektedir¹². Cook ve Ellwood (1996), doğum yapmış ve yapmamış kadınlarda 18 ile 30. haftalar arasında ultrason kullanarak serviksi longitudinal olarak incelemişlerdir. Bu kritik haftalar boyunca, her iki gruptaki kadınların servikal uzunlukları ve çapları eşit saptanmıştır⁹⁴.

2.10. Erken Doğum Eyleminin Tedavisi

Erken doğum eylemini önlemek için bir çok ilaç ve diğer müdahale yöntemleri kullanılmış, ancak hiçbiri tam anlamıyla etkili olmamıştır (American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG), 1995)⁴.

Tokolitik tedaviyi başlanmadan önce tanıdan emin olunmalıdır. Preterm eylemin nedenleri gözden geçirilmeli ve tokoliz kontrendikasyonunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Preterm eyleme neden olabilecek korioamnionit bulgularının varlığında uygun tedavi verilmelidir. Üriner sistem tetkiki yapılarak infeksiyon bulguları araştırılmalıdır¹⁶. Tokolitik ilaçların annede oluşturabileceği potansiyel komplikasyonlar Tablo-3'de gösterilmiştir. Bunların önemi yadsınamaz.

Tablo-3: Tokolitik Ajanların Potansiyel Komplasyonları

Beta-Adrenerjik Ajanlar	Magnezyum Sülfat	İndometazin	Nifedipin
Hiperglisemi	Pulmoner ödem	Hepatit	Geçici hipotansiyon
Hipopotasemi	Solunum depresyonu	Böbrek yetmezliği	
Hipotansiyon	Kardiak arrest	Gastrointestinal kanama	
Pulmoner ödem	Maternal tetani		
Kalp yetmezliği	Derin muskuler paralizi		
Aritmiler	Ağır hipotansiyon		
Miyokard iskemisi			
Anne ölümü			

Jackson, Mississippi’de yapılan 14 yıllık bir izlem çalışmasında, tokolizin gebe kadınlarda akut sıkıntılı solunum sendromu ve ölüme yol açan en sık üçüncü sebep olduğunu ortaya konmuştur⁵.

ACOG (1998), tokolizin, düzenli uterus kontraksiyonlarının saptandığı ve önemli derecede servikal dilatasyon ve efesmanın olduğu durumlarda kullanılmasını tavsiye etmiştir⁹⁵.

2.10.1 YATAK İSTİRAHATI

Tedavide ilk aşama yatak istirahatidir. Gerek preterm eylemden korunmada gerekse de preterm eylem tehdidi bulunan olgulara en sık önerilen yöntemlerden birisidir. Bu tedavi yönteminin etkinliği konusunda tekiz gebeliklerde yapılmış prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda yararının olmadığı ve preterm doğum oranının arttığı şeklinde sonuçlar bildirilmektedir. Bu nedenle gebeliklerde fiziksel aktivitenin azaltılmasının preterm eylem için riski azalttığı sanılsa da bunu destekleyen bilimsel veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla preterm eylem tedavisinin bir komponenti olarak yatak istirahatinin sayılması tartışmalıdır⁹⁶.

Kovacevich ve ark., üç gün veya daha fazla zorunlu yatak istirahatinin (banyo yapma ayrıcalığı olanlar haricinde) tromboembolik komplikasyon riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Buna göre, yatak istirahati zorunluluğu olmayan kadınlarda binde 1 olan tromboembolik komplikasyon riski, preterm doğum eyleminin tedavisi için yatak istirahatine zorlanan kadınlarda binde 16’ya çıkmaktadır⁸⁶.

2.10.2 HİDRASYON ve SEDASYON

Diğer bir tedavi yöntemi de sedasyon ve izotonik bir mayi ile hidrasyondur. Son çalışmalarda her ne kadar sedasyon ve hidrasyon tedavisinin yararı olduğu kanıtlanamamış ise de belirgin anksiyeteyi azaltması ve gerçek erken doğum eylemi ile gerçek olmayan doğum eylemini birbirinden ayırt edebilmesi açısından yarar sağladığı düşünülmektedir^{97,98}.

Helfgott ve ark. , preterm doğum eylemindeki 119 kadında hidrasyon ve sedasyonun etkisini sadece yatak istirahati ile karşılaştıran ilk randomize çalışmayı yapmışlardır. Tedavi grubuna dahil edilen kadınlara intravenöz olarak 500 ml ringer laktat solüsyonu 30 dakikada uygulanmış, ayrıca intramüsküler olarak 8-12 mg morfin sülfat verilmiştir. Bu tip bir tedavinin yatak istirahatinden daha yararlı olduğu gösterilememiştir⁹⁸.

2.10.3 TOKOLİZ

Tokoliz uterin kontraksiyonların durdurulmasıdır. Olguların önemli bir kısmı ileri eylem dönemlerinde başvurduklarından preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. Tokolize başlama kriterleri Tablo-4’de gösterilmiştir.

Preterm eylem olgularının %30-70’inde tokolize engel olacak maternal veya fetal bir kontrendikasyon vardır. Amniotik membranların rüptüre olması halinde tokoliz yapılması konusu tartışmalıdır¹⁶. Tokoliz kontrendikasyonları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo-4: Tokolize Başlama Kriterleri

- Gebelik 20-37. Haftalar arasında olmalıdır.
- Serviks en fazla 4 cm açıklıkta olmalıdır.
- Servikle effasman en fazla %80 olmalıdır.
- Amniyotik membranlar intakt olmalıdır.

Tablo-5: Tokoliz Kontrendikasyonları

MATERNAL HASTALIKLAR Şiddetli Hipertansif Hastalık Pulmoner veya Kardiak Hastalık Maternal Hemoraji Hipertiroidi
FETAL HASTALIKLAR Ölü fetüs Fetal distres Fetal intrauterin infeksiyon Korioamnionit Hayatla bağdaşmayan fetal anomali Eritroblastozis fetalis Şiddetli intrauterin gelişme geriliği Dekolman plasenta Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios
DİĞER NEDENLER Membranların Rüptüre Olması

Preterm eylem tedavisinde tokoliz tartışmaları devam etmektedir. Obstetrisyenler preterm eylemde tokolizin yüksek kullanımında hayatta kalma oranının artmasına rağmen bu tedavinin faydaları tartışmalıdır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır^{10,106}.

2.10.3.1 Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Vücutta iki çeşit beta-mimetik reseptör vardır. β -1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir ve glikojen yıkımını stimüle ederler. β -2 reseptörler ise bronşlardaki, kan damarlarındaki ve uterustaki düz kaslarda gevşemeye sebep olur. β -mimetik ilaçlar miyometriyal hücrede siklik adenozin monofosfat konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olurlar. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur. Bu ilaçlar β -1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir, dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılır. Eğer

verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır. Bu ilaçların kullanımı dozla ilgili majör kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış, diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki bu da diabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırılmadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir¹².

Betamimetikler özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılırlar. Onbir randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme betamimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur⁹⁹.

En sık kullanılan beta-mimetik ritodrin dir. FDA (Food and drug administration) tarafından preterm doğum eyleminin tedavisinde kullanımına onay verilmiş olan tek beta adrenerjik reseptör agonistidir. İntravenöz (iv) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infüzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir. Ancak Güleş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, iv tokolitik tedavi sonrası oral ritodrin alan ve almayan gruplar arasında doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan preterm eylem, yenidoğan ağırlığı, neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır¹⁰⁰.

Macones ve ark., oral beta agonistlerle tedavinin etkinliği üzerine verileri bir meta analizde incelemişler, ancak herhangi bir yarar tespit edememişlerdir¹⁰¹.

2.10.3.2 Magnezyum Sülfat

Uzun zamandır preeklampsi tedavisinde kullanılan bir ajan olmakla beraber tokoliz amacıyla sadece son 20 yıldır kullanılmaktadır. Myometrium kontraktilesine olan depresan etkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen hangi mekanizmayla bu etkiyi gerçekleştirdiği hala tam olarak çözülememiştir. Magnezyum Sülfatın kalsiyum antagonisti gibi davranarak tokolitik etki gösterdiği düşünülmektedir. Yüksek dozda kullanımı asetilkolin salınımını ve bu maddeye karşı sinir ucunun duyarlılığını azaltmaktadır.

Kalsiyum ile kompetitif antagonist etkileşmeye girerek aktin-myozin aktivasyonu için gerekli olan intraselüler serbest kalsiyum miktarının azalmasına neden olur. Kontrendike olduğu durumlar Myastenia Gravis, böbrek yetmezliği ve hipokalsemidir. Kullanımında yan etki olarak sıcak basması, terleme, kızarıklık, bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, letarji, hipotansiyon, görme bulanıklığı, diplopi ve çarpıntı görülebilir. Komplikasyonları ise pulmoner ödem, solunum depresyonu, kardiyak arrest, tetani, kas paralizisi, hipotansiyon, solunum arrestidir.

Yükleme dozu olarak 4-6 gram 20 dakika içinde verilebilir. İdame dozu saatte 1-3 gram olmalıdır. Doz ayarlaması infüzyon pompası ile yapılmalıdır. Magnezyumun serum düzeyi ile tokolitik tedavinin başarısı arasında ilişki vardır. Tokolitik tedavide etkili tedavi dozu 5-8 mg/dl'dir. Tedaviye başlamadan serum magnezyum değerleri ölçülmeli ve bu 6-8 saat aralarla tekrar edilmelidir. Magnezyum ile IV tedaviye kontraksiyonlar durduktan sonra 12-24 saat daha devam edilir¹⁶.

2.10.3.3 Prostaglandin Sentez İnhibitörleri

Prostaglandinler myometrial gap-junction oluşumunu arttırarak ve intraselüler kalsiyum miktarını arttırarak uterusun kontraksiyon aktivitesine sebep olurlar. Aspirin, indometazin, naproksen ve fenoprofen gibi nonsteroid ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar.

İndometazin en sık kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ajandır¹⁶. İndometazin nonselektif COX inhibitörü olup plasebo ile karşılaştırıldığında doğumu 48 saat – 7 gün arasında geciktirdiği bildirilmektedir. Maternal yan etki olarak bulantı, retrosternal yanma, fetal yan etki olarak da duktus arteriosusun erken kapanması, pulmoner hipertansiyon, oligohidramnios, intraventriküler kanama, hiperbilirubinemi, nekrotizan enterokolit görülebilir.

Panter ve ark. , tokoliz konusunda indometazin ile β -agonistleri karşılaştıran bütün randomize çalışmaları gözden geçirmişlerdir. Doğumu 48 saat geciktirebilmek konusunda indometazin daha etkili bulunmuştur; ayrıca ritodrin ile karşılaştırıldığında indometazinin anne üzerine daha az yan etkisi saptanmıştır. Ancak indometazinin artmış neonatal morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir¹¹.

2.9.3.4 Progesteron

Preterm eyleminin önlenmesinde profilaktik olarak kullanılan bir diğer ajan olarak da 17 hidrokspirogesteron kaproat sayılabilir. Son çalışmalar preterm doğum öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir⁹². Ancak yüksek riskli bu grupta progesteronun faydası olmasına rağmen

ideal progesteron formülü bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda güvenilirliği hakkında kararsız yayınlar olduğundan kullanımı preterm doğum öyküsü olan hastalarla sınırlı kalmaktadır¹⁰².

2.10.3.5 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılan droglardır. 1980'lerde tokolitik olarak denenmeye başlanmışlardır. Etkisini plazma membranındaki kalsiyum kanallarından serbest kalsiyum iyonunun hücre içine girişini engelleyerek yapar.

1,4 Dihidropiridin tip kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ve nikardipin uterin kontraksiyonları inhibe etmede daha selektif olanlarıdır. Nifedipin, kalsiyumun L-tipi veya diğer adıyla "yavaş kalsiyum kanallarından" geçişini inhibe eder. Nifedipinin kalsiyum blokajının iki önemli karakteristiği, reversibl olması ve drog bırakılınca sona ermesidir. Nifedipin ile taşiflaksi görülmemiştir.

Genellikle üç farklı uygulama şekli tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30 mg yüklemeden sonra 8 saat ara ile 20 mg oral yoldan verilebilir. İkinci protokolde kontraksiyonlar kesilinceye kadar 20 dakikada bir sublingual 10 mg, idame olarak da 4-6 saatte bir oral 20 mg verilir. Bir diğer protokolde 30 mg yükleme sonrasında ilk gün 4x20 mg, ikinci gün 3x20 mg, daha sonra 3x10 mg verilmektedir.

Nifedipinin yan etkileri doza bağımlıdır. Bunlar; ateş basması , baş ağrısı, nadiren taşikardi ve hipotansiyondur. Geçici flushing atakları %5-100; baş ağrısı %5-40 oranında görülür. Daha az sıklıkla epigastrik ağrı, palpasyon, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, huzursuzluk, titreme, konstipasyon, diare, bulantı, göğüs ağrısı, nasal konjesyon ve hepatotoksisite de gözlenmiştir¹⁰³.

2.10.3.6 Nitrit Oksit Salgılatıcı İlaçlar

Nitrit oksit ; damarlarda barsakta ve uterusta etki gösteren güçlü endojen bir düz kas gevşeticisidir. Düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini arttırarak cGMP bağımlı protein kinaz'ı aktive eder. Böylece ekstraselüler alandan hücreye Ca²⁺ girişini ve intraselüler depolardan da Ca²⁺ salınımını inhibe eder. Nitrit oksit salgılatıcı ajanlara; nitrogliserin örnek olarak verilebilir. Hipotansiyon ve baş ağrısı en önemli yan etkileridir.Yapılan çalışmalarda doğumu geciktirme ve neonatal sonuçlar açısından olumlu etkisi gösterilememiştir¹⁰⁴. Rutin kullanımını önermek için veriler yetersizdir.

2.10.3.7 Oksitosin Antagonisti

Bir nanopeptid oksitosin analogu olan atosibanın, oksitosine bağlı uterus kontraksiyonlarını inhibe edebilme kapasitesine sahip yarışmalı bir oksitosin-vazopressin

antagonisti olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atosiban kullanılan grupta daha fazla fetüs ve bebek ölümünün görülmesi, güvenlik konusunda bu madde ile ilgili önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir. Atosibanın preterm doğum eylemini durdurma amaçlı olarak kullanılması için FDA'dan talep edilen izin etkinlik ve fetüs-yenidoğan güvenliği göz önünde tutularak reddedilmiştir¹⁰⁵.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız izlem çalışması formatında planlandı. Çalışmamıza 15.12.2009 ile 15.02.2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum obstetri polikliniğine başvuran 100 olgu dahil edildi. Çalışma öncesi hastalara bilgilendirme formu okutulup, gerekli bilgiler verildikten sonra onayları alındı. Çalışmaya 24 hafta ve üzeri gebeler dahil edildi. Preeklampsi, diabet, ikiz gebelik ve intrauterin gelişme geriliği olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelik nedeniyle polikliniğimize başvuran ve belirlenen kriterlere uyan tüm olgulara rutin tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben obstetrik ve fizik muayene yapıldı. Gebelik rutinleri istendi. Tükürük örnekleri herhangi bir araç kullanılmadan hastalar tarafından temiz antikoagülan içermeyen tüplere doğal akışı çerçevesinde uyarılmadan 24, 27 ve 30. haftalarda alındı. Tükürük örnekleri santrifüj edilerek -80°C 'de saklanarak tek bir seferde analiz edildi. Olguların gebelik kartlarına tüm bilgileri kaydedildi. Olgulara uygulanan tedavi protokolleri, tedavi süreleri ve komplikasyonlar not edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların gebelik haftaları son adet tarihlerine göre ve/veya ilk trimesterde yaptırıldıkları ultrasonları baz alınarak hesaplandı.

Tükürük örneklerinde progesteron düzeyleri Progesteron Saliva (DBC-Diagnostics Biochem Canada Inc, London, Ontario, Canada) kiti ile enzim immün assay (ELİSA) metodu ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 32.93 pg/ml konsantrasyonda % 13,3;2, 78.73 pg/ml konsantrasyonda %5.9 ve 302.67 pg/ml konsantrasyonda % 7.37 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 30.83 pg/ml konsantrasyonda %12.7;2, 75.03 pg/ml konsantrasyonda %7.7 ve 241.06 pg/ml konsantrasyonda %10.9 olarak bulunmuştur.

Araştırmanın verileri SSPS 10.0 bilgisayar istatistik programında değerlendirilmiş ve istatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler (sayı,yüzde, ortalama ve standart sapma), mann-whitney u testi ,ki-kare ve roc analizi kullanıldı.

4.BULGULAR

Tablo-6: Tanımlayıcı grup İstatistikleri

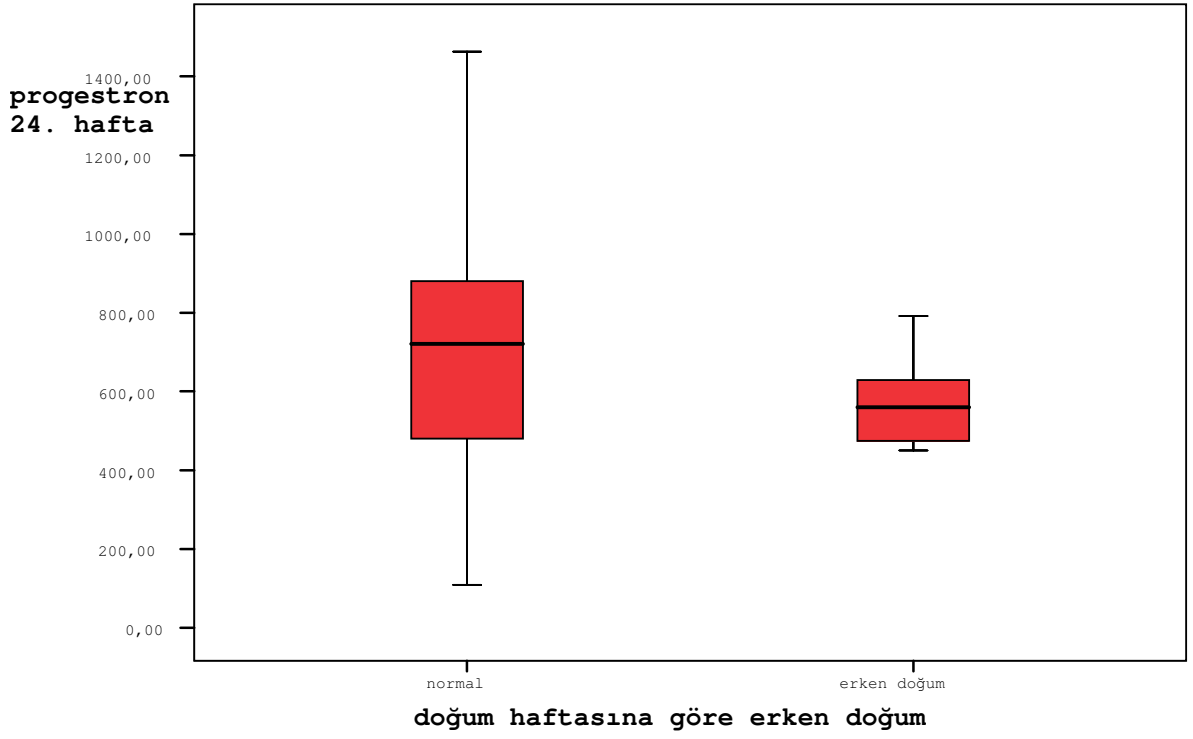
	doğum haftasına göre erken doğum	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Yas	Normal	89	27,5955	4,08912	,43345
	erken doğum	11	27,7273	5,33087	1,60732
Gravida	Normal	89	2,0674	,90199	,09561
	erken doğum	11	2,0000	1,18322	,35675
Parite	Normal	89	,7191	,76854	,08147
	erken doğum	11	,7273	1,00905	,30424
Abortus	Normal	89	,3483	,52443	,05559
	erken doğum	11	,3636	,67420	,20328
Yaşayan	Normal	89	,6742	,63560	,06737
	erken doğum	11	,7273	1,00905	,30424
progesteron 24. hafta	Normal	89	709,3820	305,16853	32,34780
	erken doğum	11	574,6364	116,09675	35,00449
progesteron 27. hafta	Normal	89	841,5056	296,33186	31,41111
	erken doğum	11	700,7273	126,93628	38,27273
progesteron 30.hafta	Normal	89	897,1798	265,00020	28,08996
	erken doğum	11	802,0909	115,90553	34,94683

Tablo-7 :Mann-Whitney U Test

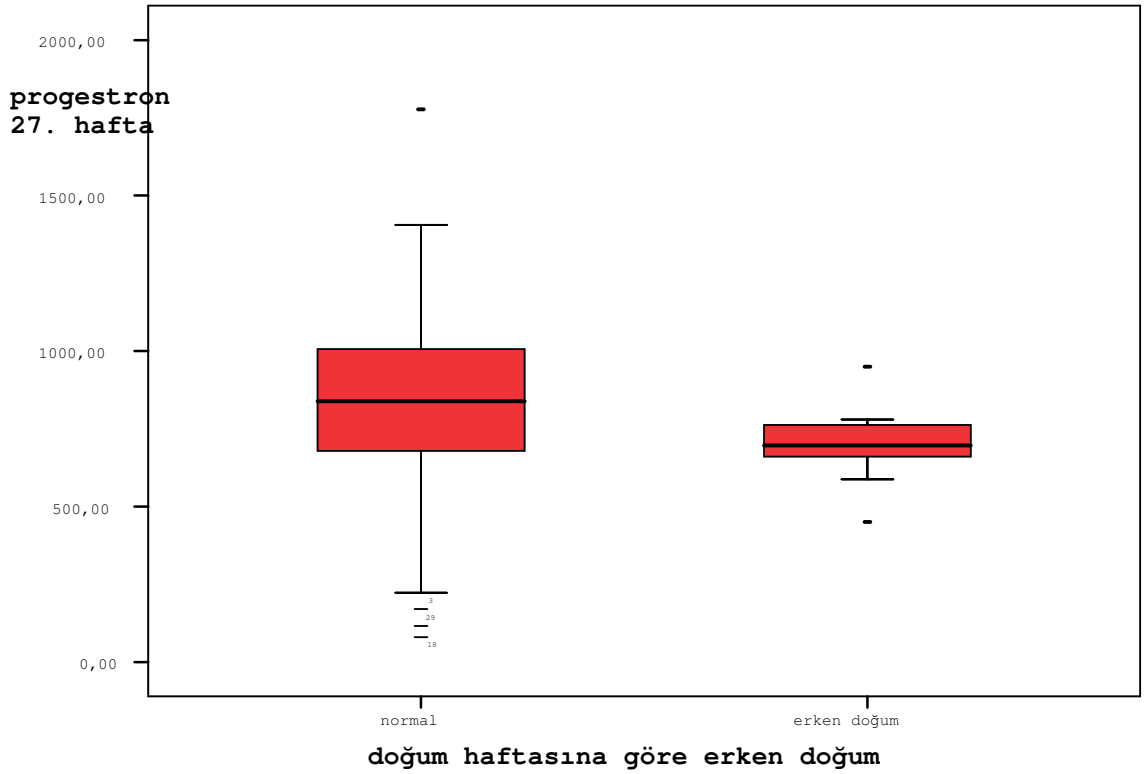
	gravida	parite	abortus	yaşayan	progesteron 24. hafta	progesteron 27. hafta	progesteron 30.hafta
Mann-Whitney U	427,5	456,0	475,0	460,5	320,0	299,0	349,5
Wilcoxon W	493,5	522,0	541,0	526,5	386,0	365,0	415,5
Z	-,733	-,409	-,196	-,357	-1,867	-2,099	-1,542
Asymp. Sig. (2-tailed)	,463	,683	,844	,721	,062	,036	,123

a Grup değişkeni: Doğum haftasına göre erken doğum

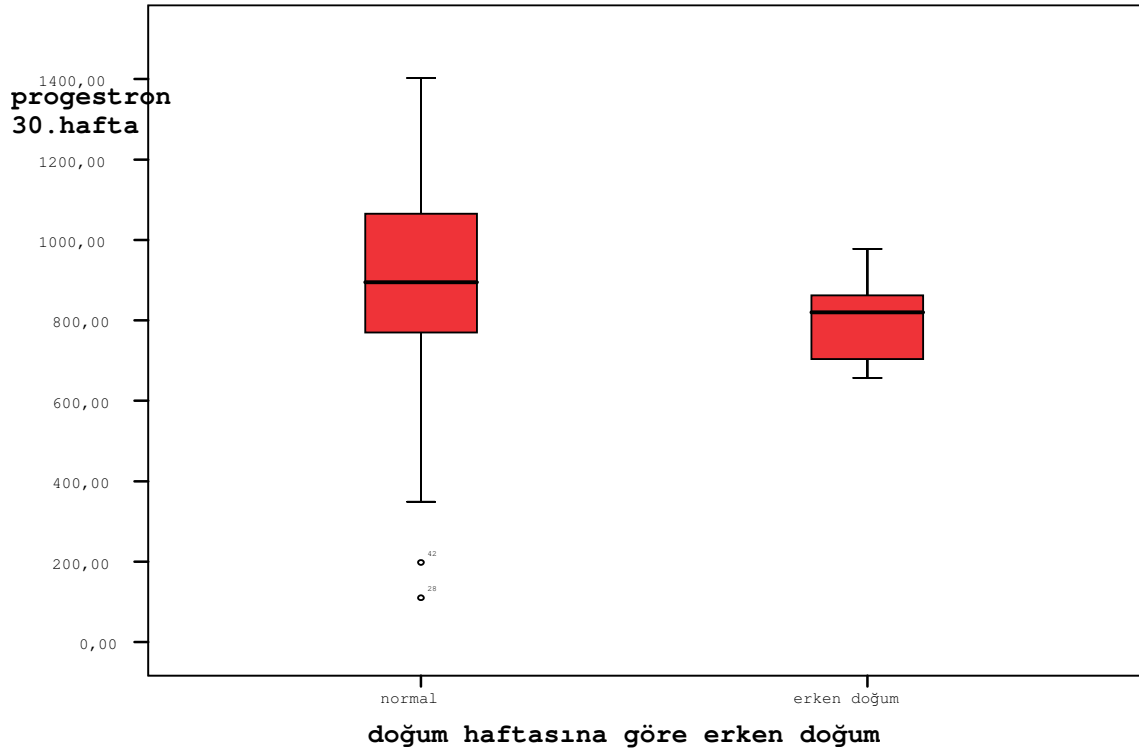
Grafik 1: 24. hafta progesteron



Grafik 2: 27. hafta progesteron



Grafik 3: 30. hafta progesteron



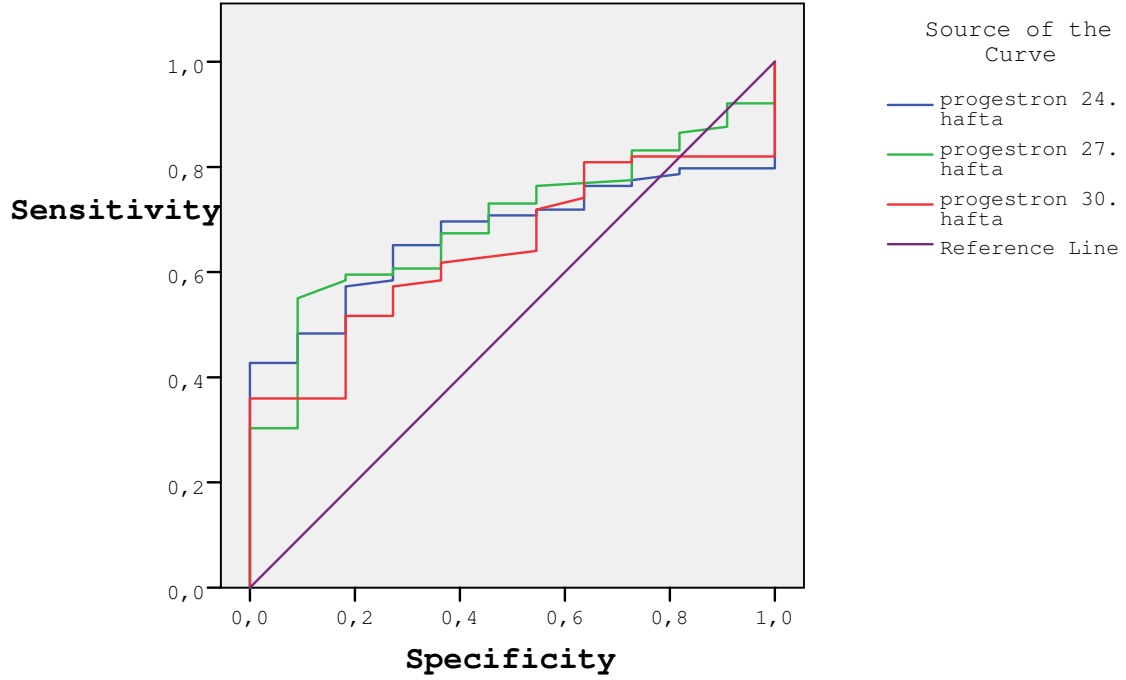
Tablo-8: ROC Analizi Grup İstatistikleri

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
progesteron 24. hafta	,673	,056	,062	,564	,783
progesteron 27. hafta	,695	,063	,036	,572	,817
progesteron 30.hafta	,643	,065	,123	,516	,770

a Under the nonparametric assumption
b Null hypothesis: true area = 0.5

Grafik 4: ROC Eğrisi



Tablo-9: Erken doğum hikayesi-doğum haftasına göre çapraz tablosu

			Doğum haftasına göre erken doğum		Total
			normal	erken doğum	normal
Erken doğum hikayesi	yok	Count % doğum haftasına göre erken doğum	87 97,8%	8 72,7%	95 95,0%
	var	Count %doğum haftasına göre erken doğum	2 2,2%	3 27,3%	5 5,0%
Total		Count %doğum haftasına göre erken doğum	89 100,0%	11 100,0%	100 100,0%

Tablo-10: Erken doğum hikayesi-doğum haftasına göre ki-kare testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,908(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	8,177	1	,004		
Likelihood Ratio	7,675	1	,006		
Fisher's Exact Test				,009	,009
Linear-by-Linear Association	12,779	1	,000		
N of Valid Cases	100				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,55.

5.TARTIŞMA

Yenidoğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir⁸⁰. Preterm doğum için yüksek riskli grubu belirleyerek, preterm doğumları öngörmek ve önlemek doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir.

Tasarladığımız bu izlem çalışmasında polikliniğimize başvuran 100 hastadan 24. haftadan itibaren 3 hafta arayla 30. haftaya kadar özellikle spontan preterm doğumu öngörmek amacıyla tükürük örnekleri toplanıp, progesteron düzeylerine bakıldı. Tekiz gebeler doğuma kadar takip edildi. Bu hastalarımızın beşinde erken doğum hikayesi mevcuttu. Genel olarak preterm doğum açısından düşük riskli gruptaydılar. Erken doğum onbir (%9,09) hastamızda gözlemlendi. Bu hastalarımızdan bir tanesinde risk faktörü olarak ikinci trimesterde başlayan ve 28. haftada doğurana kadar aralıklı vaginal kanaması mevcuttu.

Term doğum yapanların 24,27,30.hafta ortalama progesteron değerleri sırasıyla 709 pg/ml, 841 pg/ml, 897 pg/ml tespit edildi. Preterm doğum yapanların ortalama progesteron değerleri sırasıyla 574 pg/ml, 700 pg/ml, 802 pg/ml tespit edildi (p=0,031- p=0,018- p=0,061),(Tablo6-7). Değerlere bakıldığında preterm doğum yapan hastaların ortalama progesterone değerleri daha düşük bulundu (Tablo 6). İstatiksel açıdan p değerlerine bakıldığında progesteron değerlerinden 24. ve 27. hafta progesteron değerlerinin preterm doğumu öngörmesi açısından anlamlı bulundu (Tablo 7).

ROC eğrisinde 27. hafta progesteron değerleri preterm doğumu öngörme açısından 24. ve 30. hafta değerlerinden daha anlamlıdır (Grafik 4, Tablo 8). Erken doğum hikayesi olmayanlarda erken doğum görülme sıklığı %2,2 iken, erken doğum hikayesi olan gebelerde erken doğum görülme sıklığı %27,3 olarak saptandı (p=0,004, Tablo 9-10).

Preterm doğumu öngörmeyle ilgili bir çok çalışma vardır. Lachelin GC. ve ark. yaptığı 2009 yılındaki çalışmada 24. haftadan itibaren erken doğum riski yüksek olan hastalardan doğuma kadar haftalık tükürük örnekleri alınmış. 28 erken doğum yapmış hastanın ve 64 zamanında doğum yapmış olan hastanın tükürüklerindeki progesteron düzeyleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar 34. haftadan önce doğuran 12 hastanın progesteron düzeyleri ile 37. haftadan sonra doğuran hastaların tükürükteki progesterone düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (p:0.007)⁷⁹.

J. Darne ve ark. 1987 yılında yaptığı çalışmada spontan preterm doğum izlenen 23 hastada östriol, östradiol ve progesterone tükürük düzeylerine bakmışlardır. 13 intakt membranlı preterm doğum yapan hastanın tükürükteki östriol/progesteron oranı birin üzerinde saptamışlardır. Diğer uzamış erken membrane rüptürü olan grupta ise

östriol/progesteron oranının birin altında saptamışlardır. Erken membran rüptürü olmadan olan erken doğumları öngörmeye östriol/progesterone düzeyinin kullanılabileceği sonucuna varmışlardır⁷⁸.

Stamatelou F. ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmada plazmada kortikotropin releasing hormone (CRH) ve progesteron düzeyleri üçüncü trimesterin başında preterm doğumu öngörmek amacıyla bakmışlardır. Buna göre erken doğum yapan grupta ortalama progesteron düzeyi termde doğum yapanlara göre %30 daha düşük tespit etmişlerdir (p<0,001). Bununla birlikte CRH düzeyi ise preterm doğum yapanlarda termde doğum yapanlara göre 6 kat daha yüksek tespit etmişlerdir (p<0,001). Maternal CRH, progesteron düzeylerinin üçüncü trimesterin erken döneminde bakılması ile yüksek riskli preterm doğumların tespitinde gebelikte biyokimyasal bir marker olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır⁷¹.

Klebanoff MA.ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada haftalık tükürük örnekleri 17 alfahidroksiprogesteron kaproat (17OHPC) kullanan 40 hasta ve plasebo alan 40 hastadan toplanmışlardır. Sonuç olarak düşük ve yüksek sınır değerleri progesteron ve östriol için hafifçe artmış preterm eylem riskini göstermektedir. 17OHPC gebelik boyunca tükürükteki progesteron eğrisinde bir değişiklik oluşturmamıştır. Fakat önemli oranda hem östriol ve östriol/progesterone oranındaki yükselişi köreltmıştır. 17OHPC, östriol eğrisini düzleştirmekte ve fetoplasental üniteyi etkilemektedir²⁴.

McGregor ve ark. 1995 yılında yaptığı çalışmada 542 hastada 22. haftadan itibaren tükürükte haftalık östriol düzeyleri bakılmıştır. Preterm doğum yapan tekiz gebelerdeki ortalama östriol düzeyi 24-34. haftalar arasında yüksek bulunmuştur. Östriol düzeyleri hem term hem de preterm doğum yapanlarda yaklaşık 3 hafta öncesinden bir dalgalanma göstermiştir. Östriol düzeyleri preterm doğum yapanlarda termde doğum yapanlara göre 4 hafta öncesinde yükselmeye başlamıştır. Östriol düzeyinin erken yükselmesinin preterm doğum için yüksek riskli hastaları saptamada yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır²².

Heine RP. ve ark. 2000 yılında yaptığı çalışmada spontan yüksek preterm doğum riskini saptamak amacıyla tükürükte seri östriol düzeyleri bakmışlardır. Buna göre tükürükteki yüksek östriol düzeyi hem semptomatik hem de semptomatik olmayan gebelerde preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir¹⁹.

Progesteron gebeliğin sürdürülmesi, uterin relaksasyonun sağlanması; prostoglandin ve myometriyumdaki oksitosin resptör konsantrasyonunun azaltılması için esastır. Ayrıca progesteron kalsiyumun bağlanması ve hücre içi kalsiyumun azaltılmasını sağlar. Mevcut çalışmalarda erken preterm eylemde bakteriyel invazyona karşı verilmiş aşırı cevabın katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Progesteronun özelliklerinden bir tanesinde enfeksiyonlardaki kullanımının antiinflamatuvar özelliğidir. Son çalışmalar preterm doğum

öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir²¹.

Bu çalışmadaki düşük riskli az sayıdaki hasta temel alınarak yapılacak bir değerlendirmeden çok daha geniş hasta grupları ile yapılacak bir değerlendirme daha sağlıklı olacaktır. Sadece progesteron değil, östriol, fibronektinin, servikal uzunluk ölçümünün ve diğer belirteçlerinde kullanımı yüksek riskli hastaları öngörmek açısından önemlidir. Fakat tüm bu belirteçlerin duyarlılık ve özgünlüğü yeterli değildir. Bu değerlendirmeler sonucunda belirlenecek olan yüksek riskli hastalara progesteron başlanması preterm doğumu önlemek açısından önemlidir.

6.SONUÇ

Preterm doğumu öngörmeye sensitivitesi yüksek ve noninvaziv yöntem olan tükürük progesteron düzeylerine 20-30. gebelik haftalarında bakmak yararlıdır. Ancak preterm doğumun multifaktöriyel bir olduğu unutulmamalıdır. Preterm doğum eylemini öngörmek amacıyla değerlendirilen belirteçlerinden hiçbirinin duyarlılık ve özgüllüğü yeterli değildir. Bu açıdan tek bir belirteç ile değerlendirmek yerine kombine olarak hem belirteçlerin hem de kliniğinin beraber değerlendirilmesi preterm doğumu öngörmek ve önlemek açısından önemlidir. Böylece yüksek riskli hastalar tespit edilip uygun tedavi başlanabilir.

7.KAYNAKLAR

- 1.Hueston wj:Preterm contractions in community settings.2.Prdicting preterm birth in woman with preterm contractions.obstet gynaecol 92.43,1998
- 2.MaconesGA,Sgel SY, Stamilio DM, Morgan MA:Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical charecteristics alone. AM J obstet gynaecol 181:1414,1999
3. Creasy RK: Preterm labor and delivery: Maternal Fetal Medicine 3.Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Ch 33. 1994: 494
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. TechnicalBulletin No.206, June 1995
5. Perry KG, Martin RW, Blake PC, Roberts WE, Martin JN: Maternal outcome associated with adult respiratory distress syndrome . Am J Obstet Gynecol 174: 391, 1996
6. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Davis RO, Corliss DK, Andrews JB: A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality.Am J Obstet Gynecol 1993;168:78-82
7. Kesim M, Karlık İ, Yalçın A, Çalışkan K. Kliniğimizdeki perinatal mortalite oranlarının değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi. 1996, 4(2): 88-93.
8. Wright L, Vohr BR, Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology. Avery's Diseases Of The Newborn. Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA. 8th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 1-8.
9. Gelişen O. Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. in: OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001: 1149-1155
10. Mauricie K, Eqleston : Managment of preterm labor and delivery. Clin Obstet Gynecol 1986;29:230
11. Panter K, Tan B, Hannah M: Indomethacin vs mimetics for the tocolysis of preterm labor : A meta –analysis of RCTs. Am J Obstet Gynecol 174: 466, 1996
12. Cunningham F. G, Gant N. F, Leveno K. J, Gilstrap III L. C, Hauth J. C, Wenstrom K. D: Williams Obstetrics 21 st Edition. 2001; 689-727
13. Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales .Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173: 590-597.
14. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D: The preterm prediction study : Risk factors for indicated preterm births. Maternal – Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet gynecol 178: 562, 1998 71

15. Timor-Tritsch I. E, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao C.R: Can a snapshot saggital view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol. 1996; 174: 990-995 73
16. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum.in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480.
17. Andersen H. F, Nugent C. E, Wanty S.D, Hayashi R. H: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 859-867
18. Gomez R, Galasso M, Romero R: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is beter than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 956
19. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM et al: Serial salivary oestriol to detect an increased risk of preterm birth BJOG. 116(11):1515-9. 2009.
- 20.GCL Lachelin, a HHG McGarrigle, a PT Seed, b A Briley, b AH Shennan, b L Poston- Department of Obstetrics and Gynaecology,University College London Low saliva progesterone concentration associated with spontaneous early preterm in women at increased risk of preterm delivery BJOG,2009
21. Reddy U, Rossiter J. Gebelik öncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirme.in: John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. Nicholas CL, Abraham NM, Edward EW. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1-20. 72
22. Mc Gregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, et al: Salivary oestriol as a risk assesment for preterm labor: A prospective trial. Am J Obster Gynecol 173(4):1337-42, 1995.
23. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1997; 104: 1203-1207.
24. Klebanoff MA, Meis Pj, Dombrowski MP et al: Salivary progesterone and oestriol among pregnant women treated with 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate or progesterone . Am J Obster Gynecol 199 (5): 506, 2008.
25. Rush RW,Keirse MJNC,Howat P,Anderson A,Beard R,Brudenell JM:Contribution of preterm delivery to prenatal mortality.Br Med J 1976;2:965-970.
26. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesstrom G. : The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. : Acta Paediatr. 1997 May;86(5):503-11
27. Meis P, Ernest J,Moore M, et all:Regional program for prevention of premature birth in

- northwestern North California. *Am J obstet gynaecol* 157:550, 1987
28. Meis P, Goldenberg R, Mercer B, et al: The preterm prediction study : Risk factors for indicated preterm births. *Am J obstet gynaecol* 178:562,1998
29. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al: The preterm prediction study:A clinical risk assessment system. *Am J obstet gynaecol* 174:1885, 1996
30. Mercer B, Goldenberg R, Moawad A, et al: The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 181:1216,1999
31. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al: The preterm prediction study the value of new vs standart risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network *Am J public Health* 88:233,1998
32. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, et al: Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery : results of the EPIPAGE study .*Br J Obstet Gynecol* 112:430,2005
33. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342:1500, 2000.
34. Cotch MF, Pastorek JGI, Nugent RPP, et al :*Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery . *Sex Transm Dis* 24:353, 1997.
35. Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al: A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity.*N Engl J Med* 319:972, 1988.
36. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA:The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among woman in preterm labor. *Obstet Gynecol* 79:351, 1992.
37. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl J Med* 333:1737, 1995.
38. Riduan J, Hillier S, Utomo B , et al : Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy: *Am J Obstet Gynecol* 169:175, 1993.
39. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant woman with asymptomatic women bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 342:534, 2000.
40. Okun N, Gronau KA, Hannah ME: Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 105:857, 2005.
41. Espinoza J, Erez O, Romero R,: Preconceptional antibiotic treatment no prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 194:630, 2006.
42. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al : Meta analysis of the relation ship between

- asymptomatic bacteriuria and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 73:576, 1989.
43. Offenbacher S, Lief S, Boggess K, et al: Maternal periodontitis and prematurity. Part 1: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 6:164, 2001.
44. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, et al: Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 132:875, 2001
45. Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD: Births: Preliminary Data for 2003. Hyattsville, Maryland, National Vital Statistics Reports, 2004.
46. Kogan MD, Alexander GR: Social and behavioural factors in preterm birth. *Prenat Neonat Med* 3:29, 1998.
47. Goldenberg R, Klebanoff M, Nugent R, et al: For the Vaginal Infections in Pregnancy Study Group: Bacterial colonization of the vagina in four ethnic groups. *Am J Obstet Gynaecol* 174:1618, 1996.
48. Meis P, Michielutte R, Peters T, et al, Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. *Am J Obstet Gynaecol* 173:597, 1995.
49. Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A: Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynaecol* 80:166, 1992.
50. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, et al: Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 160:118, 2004.
51. Burton BK: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein: Interpretation and follow-up. *Clin Obstet Gynecol* 31:293, 1988.
52. Chandra S, Scott H, Dodds L, et al: Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 189:771, 2003.
53. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, et al: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 163:859, 1990.
54. Iams JD, Goldeberg RL, Meis PJ, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Eng J Med* 334:567, 1996.
55. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al: National Institute Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: Risk factor in twin gestations. *Am J. Obstet Gynecol* 175:1047, 1996.
56. Imseis H, Albert T, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks gestation. *Am J. Obstet Gynecol* 177:1048, 1997.
57. Taipale P, Hiilesmaa V: Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks

- gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 92:902,1998.
58. Berhella v, Talucci M, Desai A: Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:140,2003.
59. Iams J, Goldenberg R, Mercer B, et al: The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J . Obstet Gynecol* 178:1035, 1998.
60. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al.: Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 12:2277, 1997.
61. Leveno K. J, Cox K, Roark M. L: Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol*. 1986; 68: 434
62. ACOG Committee Opinion 324: Prenatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 106.1143, 2004.
63. Schieve LA, Ferre C, Petterson HB, et al: Perinatal outcomes in singletons infants conceived through assisted reproductive technology in United States. *Obstet Gynecol* 103.1144, 2004.
64. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking. Risk related to gestational age onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 179:1051,1998.
65. Savitz DA, Dole N, Terry JWJ, et al: Smoking and pregnancy outcome among African –American and white woman in central North California. *Epidemiology* 12:636, 2001.
66. Moore TR, Iams JD, Creasy RK, et al: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy Working Group. *Obstet Gynecol* 83.517, 1994.
67. Mozur kewich EL, Luke B, Avni M, Wolf PM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 95:623, 2000.
68. Goodwin TM, Jackson GM, McGregor JA, Lachelin GC, Artal R, Dullien V: Increased incidence of preterm labor and preterm delivery associated with increased salivary estriol level. *Am J Obstet Gynecol (Abstr 59)* 174: 326, 1996
69. Goodwin TM: A role of estriol in human labor , term and preterm. *Am J Obstet Gyneco* 180: S208, 1999
70. Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H, et al. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2003; 34(3): 13-16. 65
71. Darne j, McGarrigle HHG, Lachelin GCL : Saliva oestriol, oestradiol, oestrone and progesterone levels in pregnancy: Spontaneous Labour at term is preceded by a rise in saliva oestriol:progesterone ratio. *BJOG* 94:227-35,1987.
72. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L,

Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-674

73. Di-Stefano L, Carta G, Di Paolantonio L, et al. Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999; 26(3-4): 187-189.

74. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183(6):1480-1483.

75. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini c. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1146-1151.

76. Stubbs T. M, Van Dorsten J. P, Clinton Miller M: The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and changes overtime. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 829.

77. Closset E, Dufour P, Coeugnet C, et al. Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001, 29(11):808-813.

78. Nageotte M. P, Dorchester W, Porto M: Quantitation of uterine activity preceding preterm, term and postterm labor. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 1089.

79. Mulik V, Bethel J, Bhal K. A retrospective population based study of primigravid women on the potential affect of threatened miscarriage on obstetric outcome, *J. Obstet Gynecol apr*; 2004; 24(3): 249-53.

80. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery: *Maternal-Fetal Medicine* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 498-531. 66.

81. Iams JD: The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. In: Piktin RM, Scott JR(Eds.). *Clinical Obstetrics and Gynecology.* Philadelphia: J. B. Lippincott Co.,1995; 38: 4 675-687.

82. Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of reterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet ynecol.* 2004, 191(1): 235-240.

83. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD: Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. *J Soc Gynecol Investig* 3: 85, 1996.

84. Altınok T, Aksu M. F, Atasu T: Doğumun başlamasında anne progesteron, 17 β östradiol ve kortizon düzeylerinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1983; 14: 339.

85. Bejar R, Curbelo V, Davis C, et al: Premature labor. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 479.

86. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM,: The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes . Am J Obstet Gynecol 182: 1089, 2000.
87. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7. Baskı.Yüce reklam/yayım/dağıtım,İstanbul.1997: 289-304.
88. Katz M, Newman RB, Gill PJ: Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor.Am J Obstet Gynecol 154: 44, 1986.
89. Iams J. D, Paraskos J, Landon M. B: Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol. 1994; 84: 40.
90. Papiernik E, Bouyer J, Collin D: Precocious cervical ripening and preterm labor. Obstet Gynecol. 1986; 67: 238.
91. Neyzi O, Ertuğrul T. Preterm Doğunlar ve İntrauterin Büyüme Geriliği.in: Pediatri 1. Cilt, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 368-384.
92. King JF, Grant A, Keirse M, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomized controlled trials. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 211-222.
93. Buekens P, Alexander S, Boutsen M: Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy: Lancet. 1994; 344: 841.
94. Cook CM, Ellwood DA: A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynecol 103: 16, 1996.
95. American College of Obstetrics and Gynecologist: Procedure: Tocolysis. Criteria Set No. 34,june 1998b.
96. Goldenberg R. L: The management of preterm labor. Obstetric and Gynecology, November 2002, Vol 100 No 5, Part 1: 1020 – 1037.
97. Guinn D.A, Goepfert A. R, Owen J: Management options in women with preterm uterine ontractions: A randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 1997;177: 814
98. Helfgott A. W, Willis D. C, Blanco J. D: Is hydration and sedation beneficial in the treatmentof threatened premature labor? A preliminary report. J Maternal Fetal Med. 1994; 3: 37.
99. Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour.Cochrane Database Syst Rev. 2004, 18;(4):CD004352.
100. Güleş NC, Çaylarbaşı B, Oral Ö, Tuğrul S. Erken doğum tehdidi olgularında ritodrin ile idame oral oral tokolitik tedavinin etkinliği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2002. 33; 2: 12-6
101. Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the

- etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190(6): 1504-1508.
102. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee Opinion. Use of the progesteron to reduce preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2004, 84(1): 93-94.
103. Sawaya GF , Robertson PA: Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 167: 512,1992.
104. Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M. Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med.* 2001; 46: 1031-1039.
105. Meis P, Michielutte R, Peters T, et al, Factors associated with preterm birth in Cardiff ,Wales.*Am J Obstet Gynaecol* 173:597,1995.
106. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic eviuew. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-877.