

T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

GERÇEK ERKEN DOĞUM EYLEMİNİ BELİRLEMEDE
MULTİPL (ÇOĞUL) MARKIRLARIN YERİ

UZMANLIK TEZİ
Araş. Gör. Dr. Özgü YILMAZ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Yeşim BAYTUR

Manisa, 2006

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımnda desteği ve katkılarından dolayı değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Yeşim Baytur'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta bölüm başkanım Sn. Prof. Dr. Hüsnü Çağlar olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmalarımın laboratuvar aşamalarında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Doç Dr. Cevval Ulman'a ;

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında benden hiçbir yardımını esirgemeyen kardeşim Atakan'a, ayrıca en yoğun dönemlerimde bana her türlü desteği veren oğlum Ege ve eşim Turgay'a sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Erken Doğum Eylemi Tanımı	3
2. Perinatal Mortalite ve Morbidite	3
3. Erken Doğumun Epidemiyolojisi	4
4. Erken Doğumun Etiyolojisi	6
5. Erken Doğum Eyleminde Biyokimyasal Markırlar	9
6. Erken Doğum Eyleminin Klinik Bulgularla Değerlendirilmesi	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV. BULGULAR	32
V. TARTIŞMA	38
VI. SONUÇ	48
VII. ÖZET	49
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	51
IX. KISALTMALAR	53
X. KAYNAKLAR	55

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğumlar tüm doğumların %5-10'unu içermekte ve perinatal mortalitenin büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır. Erken doğum eylemi ile gelen hastaların yaklaşık %50'si erken doğum yapmakta, geri kalanlar miadını tamamlayarak, erken doğurmamaktadırlar. Erken doğum eylemi ile gelen hastaların hangilerinin gerçekten erken doğum yapacağı bilinmemektedir. Erken doğumun nedenleri çeşitlidir. Günümüzde erken doğumu öngörmek amacı ile kullanılan testler, olayın nedenleri ve fizyopatolojisi ile ilgili edinilen yeni bilgilere dayanmaktadır. Erken doğumun ortaya çıkışında dört farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır: 1-İnflamasyon, 2-Desidual kanama, 3- Uterusun aşırı gerilmesi ve 4-Normal fizyolojik mekanizmaların prematür olarak aktivasyonu

İnflamasyon genellikle 32. haftadan önce gerçekleşen erken doğumlarda ortaya çıkarken, maternal-fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın (HPA) prematür aktivasyonu ise fetal-plasental dolaşımın bozulduğu, hipoksik durumlarda oluşabilir ve bu durum genellikle 32-34 haftadan sonra olan erken doğumlarda karşımıza çıkar.

Erken doğumun etiolojisinden ve erken doğumu başlatan bu mekanizmalardan yola çıkılarak, tanı koymada kullanılacak olan testlerin mantığını ve işlevini anlayabilmek mümkündür. Bu nedenle tüm erken doğumları belirlemede tek bir test yetersiz olabilmektedir.

Günümüzde gerçek erken doğum eylemini tanımak için, çoklu testlerin kullanımı, farklı etiolojik faktörlerin ortaya çıkarılmasını sağlayacağından, tek başına bir test kullanımından daha iyi olabilir. Burada amaç çoklu test olarak transvajinal ultrasonla serviks ölçümü, vajinal kültür, maternal serumda CRH (Kortikotropin releasing hormon), IL-6 (İnterlökin-6), ICAM-1 (İntersellüler Adezyon Molekülü 1), homosistein bakılması ile gerçek erken doğum eylemini belirleyebilme ihtimalini araştırmaktır. Her ne kadar birden

fazla testin bir arada kullanımı tedavi masraflarını artırıyor görünse de, gerçekten erken doğum yapmayacak hastaları belirleyerek, gereksiz tokoliz yapılması ve buna bağlı tedavi ve hastanede kalış masraflarını azaltmış olacak, ayrıca tokoliz için kullanılacak ilaçlara bağlı yan etkileri ortadan kaldıracaktır. Ayrıca, erken doğum eylemi ile gelen hastaların hangilerinin gerçekten erken doğum yapacağını belirlemek, akciğer matürasyonu için steroid uygulamasının zamanında yapılmasına olanak verecektir. Bir diğer fayda, hastaların üçüncü basamak tedavi merkezine sevki gerekiyor ise, sevk zamanında yapılabilmesini sağlamaktır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Erken doğum eylemi tanımı

Erken doğum eylemi, 20. gebelik haftasından sonra, 37. gebelik haftasından önce başlayan doğum eylemine, erken doğumsa bu haftalar içinde olan doğumlara verilen isimdir. Erken doğum eylemi için, gebeliğin 37. haftasından önce en az 30 dakika süre ile her 10 dakika içinde iki kontraksiyonun olması ve bu kontraksiyonların servikal dilatasyon ve silinme ile sonuçlanması gerekir (1-2).

2. Perinatal Mortalite ve Morbidite

Tüm gebeliklerin % 5-10'u erken doğumla sonuçlanmaktadır (3). Ancak ülkeler arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. İsveç'te erken doğum insidansı 1980'lerin ortasından bu yana %6.3' ten % 5.6'ya gerilemiştir. Oysa ABD ve pek çok başka ülkede erken doğum insidansı anlamlı derecede yüksektir (%12). Bu durum , erken doğum eyleminin sebeplerinden biri olarak görülen genitoüriner sistem enfeksiyonlarının İsveç'te daha az görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (4,5). Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin %83-85'inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır (6,7). Prematüre bebekler çeşitli organ sistemlerinin immatüritesi nedeniyle spesifik hastalıklar açısından da risk altındadır. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar: Respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, sepsis, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyosus, retinopati, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipokalsemidir. Gebelik haftası ilerledikçe bu sorunlar azalmaktadır (1).

Yenidoğanın yaşam şansı, doğum anındaki gebelik haftası ve ağırlığının yanı sıra yenidoğan bakımındaki olanaklara da bağlıdır. Bu

olanaklar merkezler arasındaki yaşam oranları açısından farkı oluşturan faktördür. Son otuz yıl içerisinde erken doğumların insidansı değişmemiş, buna karşın düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı artmış ve yaşayanlardaki ortalama engellilik oranlarının da azaldığı gözlenmiştir.

Erken doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir kısmında ciddi mental ve motor problemler ortaya çıkabilmektedir. Erken doğan bebeklerin tedavisi, komplikasyonların giderilmesi ve rehabilitasyonları sırasında ortaya çıkan tıbbi bakım masrafları oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal şartlardaki tedavi ve bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır. Bu yüzden erken doğum hızının düşürülmesi doğum hekimlerinin en önemli görevlerinin başında gelmektedir (9).

3. Erken Doğumun Epidemiyolojisi

İnsanda, erken doğumun etiyolojisini ve erken doğuma yol açan epidemiyolojik etkenleri açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Genellikle, erken doğum eyleminin birden fazla sebebi olduğu ve farklı pek çok mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Erken doğum eylemine yol açabilecek pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Daha önceden erken doğum yapmış olmak, daha önceki gebeliklerinin bir çok defa abortusla sonlanmış olması, çoğul gebelikler, plasenta anomalileri, servikal ve uterin anomaliler, gestasyonel kanama, IVF (invitro fertilizasyon) gebeliği, polihidramniyos, sigara, enfeksiyon ve düşük sosyoekonomik sınıf bu riskler arasında sayılabilir (3).

Tekrarlayan erken doğum riskini ortaya koymak için 1985'te 6000 İskoç kadın üzerinde çalışma yapılmıştır. İlk gebelikleri erken doğumla sonuçlanmış olan kadınlarda tekrarlayan erken doğum riski, ilk doğumlarını normal zamanında gerçekleştirmiş olan kadınlara oranla üç kat artmıştır. Çarpıcı şekilde, ilk iki bebeklerini preterm olarak dünyaya

getiren kadınların neredeyse üçte biri, üçüncü gebeliklerinde de erken doğum yapmışlardır. Erken doğumun bazı ailelerde yoğunlaştığı saptanmıştır. Daha önce erken doğum yapmış olan kadınların çocuklarında da erken doğum yapma riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu da genetik bazı faktörlerin erken doğumda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Malnütrisyon, sigara, kokain, alkol, ilaç alışkanlığı, psikolojik stres, düşük eğitim seviyesi, erken yaşta gebelik bilinen çevresel ve sosyal faktörlerdendir (10,11). Bu durumlarda erken doğumun yanı sıra, fetustaki konjenital anomalilerde de artış bildirilmiştir (12).

Uterustaki anomaliler, erken doğum eylemi için risk etkeni olabilir. Uterusta septum varlığında erken doğum riski %4-17, diğer uterus anomalilerinde ise %20-80 arasındadır .

Plasenta previa, ablasyo plasenta gibi nedenlerle gelişen antepartum kanamalar da erken doğum riskini artırır (14).

Son yıllarda, erken doğum sebebi olarak enfeksiyonların üzerinde durulmaktadır. Sistemik enfeksiyonlarda bakteri endotoksinleri myometriyal aktiviteyi artırır. Üriner enfeksiyonlar asemptomatik bakteriyüriye ilaveten periton irritasyonu ile de etkili olmaktadır.

Gebelikte kronik hipertansiyon, preeklampsi, hipofiz adenomları, hipertiroidi, kalp hastalıkları, kolestaz, hepatit gibi hastalıklarda da risk artmaktadır. Anne yaşının 15'in altında veya 35'in üzerinde olması erken doğum riskini artırmaktadır. Gebelikte abdominal cerrahiler ve amniosentez, kordosentez gibi uterusu yönelik girişimler de erken doğum eylemine neden olabilmektedir (15).

Erken doğum eylemini önleme çalışmalarının ilk adımı, erken doğum için risk altındaki kadınların belirlenmesidir. Bu riskin belirlenmesinde en sık kullanılan skollama sistemi Creasy risk skollama sistemidir (Tablo 1) (16). Bu sistemde, sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli gebelik faktörleri 1 ile 10 arasında skorlandırılmaktadır. 10 ve daha yüksek puan alan kadınlar erken doğum eylemi için risk altında olarak

değerlendirilmektedir. Her ne kadar değişik risk skorlama sistemleri geliştirilmiş olsa da, bu sistemlerin hiçbiri erken doğum olasılığını belirleme açısından çok değerli bulunmamıştır. Pek çok kadın yukarıda sayılan risk faktörlerinden herhangi birini taşımadığı halde erken doğum yapmaktadır. Yeni yapılan bir çalışmada, Creasy'ninki de dahil olmak üzere, 12 farklı risk skorlama sistemi karşılaştırılmış ve 37. haftadan önce erken doğumu belirleme açısından, asemptomatik kadınlarda güvenilirliği şüpheli bulunmuştur (17).

4. Erken Doğumun Etiyolojisi

Erken doğumun etiyolojisi heterojendir, tek bir etkene bağlı değildir. Erken doğum eylemine sebep olduğu düşünülen fetal ve maternal patolojilerin tanınması her zaman mümkün olmamaktadır. Erken doğum yapan bir hastada bu patolojilerden bir veya birkaçı bulunsa dahi, erken doğumun tamamen bu nedenlerden meydana geldiğini söylemek pek doğru olmayacaktır. Çünkü hastaların çoğu ciddi düzeydeki maternal ve obstetrik risk faktörlerine rağmen gebeliğini terme kadar sürdürebilmektedir. Erken doğum eyleminde sebep ne olursa olsun etkin bir tedavi uygulayabilmek için fizyopatolojisinin tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Erken doğum eyleminin etiopatogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra hormonal, parakrin ve otokrin faktörlerde rol oynar. Bu faktörlerin etkileşimleri sonucunda, amniokoryonik zar ve desidüadan sitokinler, prostaglandinler, endotelin ve lökotrienler gibi oksitotik maddeler salgılanarak kontraksiyonlara, serviksten elastaz ve kollajenaz gibi proteazlar salgılanarak servikal değişikliklere sebep olurlar. Erken doğum eyleminde, maternal-fetal stres, asendan genital enfeksiyonlar, desidüal kanama sonucunda bu mekanizmaların erken dönemde aktive olduğu düşünülmektedir (18,19).

Erken doğum eylemini başlatan mekanizmanın anlaşılabilmesi için; gebelik boyunca uterus aktivitesi dört faza ayrılmıştır:

Faz 0: Uterus relatif olarak sakin evrede olup progesteron, prostasiklin, relaksin, paratiroid hormon-related peptid (PTHrP), adrenomedullin, vazoaktif intestinal peptid, nitrik oksid, CRH (hem inhibitör hem de stimülatör etkili) gibi inhibitörlerin etkisi altındadır.

Faz 1: Bu evrede uterus aktive olmaya başlar. Connexin 43 (gap junctions), prostaglandinler, oksitosin ve iyon kanal proteinleri gibi CAP (contraction-associated proteinleri) önem taşır.

Faz 2: Prostaglandinler, oksitosin ve CRH ile uterus stimüle edilir.

Faz 3: Fetus ve plasentanın doğumundan sonraki uterin involüsyonu içerir (3).

Myometriyal aktivasyonu üzerine ise iki yolun etkin olduğu düşünülmüştür.

1.Fetal hipotalamik pitüiter aksın aktivasyonu

2.Uterusun mekanik olarak genişlemesiyle CAP genlerinin aktivasyonunun artması

Gebeliğin farklı aylarında erken doğuma etki eden mekanizmalar farklıdır.

Erken gebelik haftalarında koryoamnionit, geç haftalarda ise fetusun distrese cevabı prostaglandinler üzerinden etki ederek eylemi başlatırlar.

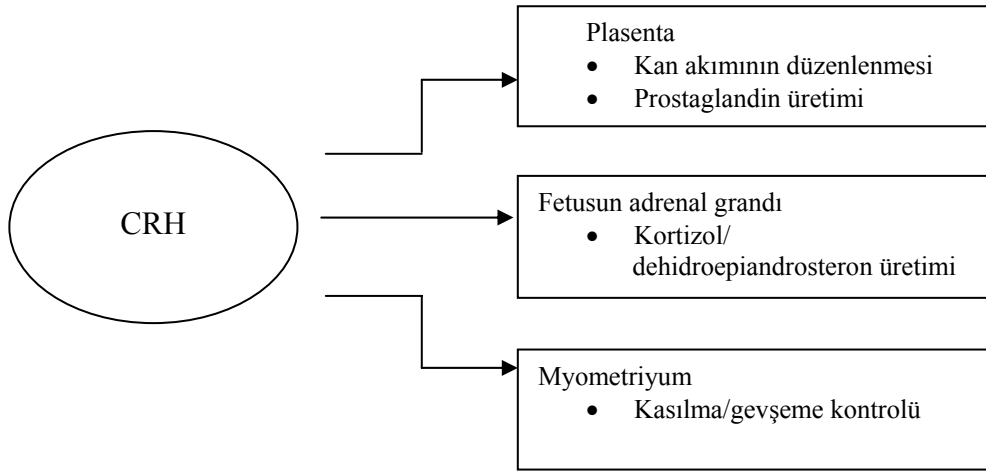
Tablo 1: Risk skorumlama sistemi. Her 6zellik için verilen puanlar toplanır ve minimum 10 puan erken doğum için riskli kabul edilir (16).

Puan	6zellik	Parametreler
1	Demografik Eski 6ykü Günlük alışkanlık Bu gebelik	Düşük sosyoekonomik durum Bir düşük Son doğumun üzerinden 1 yıldan az geçmiş olması Ev dışında alışma Normal dışı yorgunluk
2	Demografik Eski 6ykü Günlük alışkanlık Bu gebelik	Bekar anne 20 yaş> veya 40 yaş< 2 düşük Günde 10< sigara 32. haftada 13 kilodan az artış Albuminuri Bakteriüri HT
3	Demografik Eski 6ykü Günlük alışkanlık Bu gebelik	çok düşük sosyoekonomik durum 150 cm> boy 45 kg> kilo 3 düşük Ağır iř Uzun yorucu yolculuk 32. haftada makat geliş 2 kg'dan fazla kilo kaybı Başın angaje olması Ateşli hastalık
4	Demografik Eski 6ykü Bu gebelik	18 yaş> Pyelonefrit 12. haftadan sonra vajinal kanama Servikal efasman ya da dilatasyon Uterin irritabilite
5	Eski 6ykü Bu gebelik	Uterin anomali 2. trimester gebelik kaybı Plasenta previa Polihidramniyos
10	Eski 6ykü Bu gebelik	Erken doğum 2. trimester gebelik kaybı çoğul gebelik Abdominal operasyon

5. Erken Doğum Eyleminde Biyokimyasal Markırlar

CRH

Kadınlarda erken doğumun yüksek sıklıkta görülmesi psikososyal ve biyolojik faktörlerin olabileceğini düşündürmüştür. Biyolojik faktörlerden CRH en çok çalışılanıdır (20). Primatlarda yapılan çalışmalar gebelik boyunca uterusun aktive halde bulunduğunu ve doğum için kendini hazırladığını göstermiştir. Bu uterustaki değişimde koryodesidual dokudan salgılanan östrojen ve progesteron gibi lokal uterin faktörlerin etkisi vardır. Ayrıca myometriyal aktiviteyi artıran oksitosin ve eikozonoidler gibi uterotoniklerin parakrin ve otokrin etkisiyle oksitosin reseptörlerini, COX (Siklooksijenaz) 2 enzimini ve gap junction formasyonunu etkilediği bilinmektedir (21) (Şekil 1).



Şekil 1: CRH'nın gebelikte ve erken doğum eylemindeki rolünü gösteren şema (21).

CRH, 41 aminoasitli bir nöropeptiddir. Sentezi esas olarak hipotalamusta paraventriküler nükleustadır. Pitüiter-adrenal aksın fonksiyonlarını düzenler, fizyolojik cevapta ve streste rol alır. CRH ayrıca insan plasentasında, koryoamnionik membranda, desidua ve

myometriyumda da sentezlenir (22). Glukokortikoidler tarafından suprese edilen hipotalamik CRH'ya karşın, trofoblastik hücrelerden salınan CRH sekresyonu glukokortikoidler tarafından stimüle edilir (23). Glukokortikoidlere ek olarak, norepinefrin, anjiotensin 2, ve vazopressin gibi diğer stres faktörleri de CRH'yı artırır (24). CRH'ın plazma kontraksiyonları gebeliğin ortalarından sonuna doğru artış göstermektedir. İdiopatik erken doğum eyleminde semptomlar oluşmadan 10 hafta öncesinde bile CRH seviyelerinin artmış olduğu izlenmiştir (25). CRH'nın gebelik ve doğum eylemi üzerine etkisi ise şu şekilde açıklanabilir:

1. Gebelik esnasında myometriyumun relaksasyonunu sağlar
2. Doğum esnasında prostaglandin ve oksitosinin de katkısı ile oluşan myometriyal kasılmaları artırır (23).

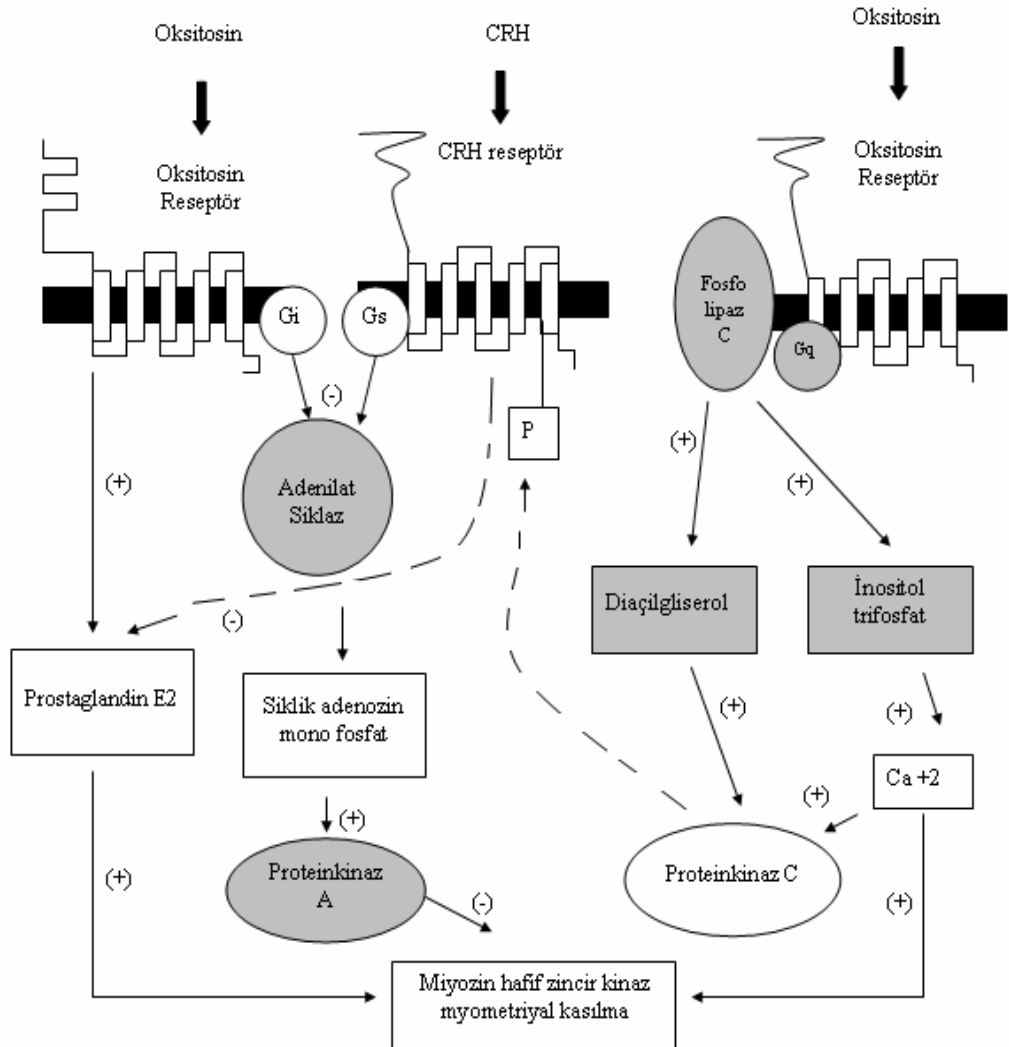
Ayrıca CRH'nın fetal organların gelişimi üzerine de etkileri vardır (21). CRH'nın plasenta, desidua ve fetal membranlardan prostaglandinleri artırdığı, prostaglandinlerinde myometriyal kontraktilitede rol oynadığı belirtilmiştir. PGF₂α (Prostaglandin F₂ alfa) ve PGE₂'ninde koryondaki 11β-HSD (11β hidroksisteroid dehidrogenaz)'ı artırarak, kortizondan kortizolü ve dolayısı ile CRH'yı artırdığı bulunmuştur. Yine preeklampsili gebelerin plasentalarında da aynı mekanizma ile 11β-HSD-2 enziminin aktivitesini azaltarak kortizol düzeyini artırır. Kortizol ise prostaglandin dehidrogenaz, prostaglandin sentaz tip 2 enzimlerini ve CRH'yı etkileyerek prostaglandin konsantrasyonunu artırır. Benzer şekilde enfeksiyon durumlarında da bu iki enzim üzerinden prostaglandin konsantrasyonları artmaktadır.

Artan prostaglandinler ise şu mekanizmalarla doğumun gerçekleşmesine neden olur:

- Extrasellüler matrix metabolizmasını etkileyerek servikal dilatasyon
- Myometriyum kontraktilitesi
- Fetusun doğuma adaptasyonu (solunum ve hareketlerini kısıtlayarak enerji tasarrufu)
- Fetal hipotalamik pitüiter adrenal aksın aktivasyonu

- Membran rüptürü
- Uterin ve plasental kan akımının sürdürülmesi (3)

CRH'nın bir diğer fonksiyonu da gebeliğin son dönemlerinde fetal adrenal bezden DHEA (Dehidroksiepiandrostenodion) ve kortizol üretimini uyarmasıdır. Fetal adrenalden DHEA'yı artırarak östrojen yapımını indirek olarak uyarır. Östrojen salınımı ile birlikte doğum esnasında oksitosin reseptörü, gap junction ve prostaglandin üretimi artırılır. Ayrıca, bazı çalışmalarda insan myometriyumundaki yüksek afiniteli CRH reseptörleri sayesinde, CRH'nın myometriyum üzerine direk etkisinin bulunduğu da gösterilmiştir (21) (Şekil 2).



Şekil 2: CRH ve Oksitonin'in gebelikte insan myometriumu üzerindeki etkilerini gösteren şema (21).

CRH reseptörlerinin 3 subtipi bulunmaktadır. Bu subtipler CRH'nın gebe myometriyum üzerindeki değişik etkilerinden sorumludur. Gebelik esnasında bu reseptörler CRH'ya yüksek afinite kazanırlar.

CRH reseptörlerine G regülatör proteinleri bağlıdır. Sadece gebelik esnasında Adenilat siklaz sistemine bağlı çalışırlar. CAMP (SiklikAdenozinmonofosfat), gebe myometriyumunda relaksasyonu sağlar. CRH gebe myometriyumunda, PGE2' yi inhibe ederek CAMP üzerinden myometriyumun relaksasyonunu sağlar. Terme doğru CRH'nın bu etkisi azalır. G α s (G alfa stimülatör) üretimi nedeniyle reseptör kompleksinin (CRH reseptör-Gs) adenilat siklazla olan bağı azalır. Burada oksitosin adenilat siklaza direk inhibitör yönde etki etmektedir. Böylece CRH reseptörünü düşük afiniteli duruma getirerek adenilat siklazdan ayırır. Daha sonra protein kinaz C aktivitesi ile CRH reseptörü fosforile edilerek desensitize olur. CRH reseptörlerinin bazı izoformları oksitosinin bu etkilerine açıktır (21).

CRH myometriyum üzerindeki etkisini, çoğunlukla CRH1 reseptörü üzerinden gösterir. Terme yakın CRH reseptör afinitesi düşer. Doğum esnasında

CRH uterus alt segmentinin relaksasyonunu sağlarken, uterus korpusunun kontraksiyonunu sağlar (3).

Yapılan çalışmaları da gebe olan ve olmayan kadınların kanlarında CRH'nın biyolojik olarak aktif seviyelerini düzenleyen, dolaşımdaki CRH'ı nötralize eden proteinlerin olduğu saptanmıştır. CRH-binding protein, karaciğer, plasenta ve beyinde üretilir. Gebede termden önce doğuma sebep olacak erken CRH yükselmelerine engel olur (27,28). Ancak gebeliğin 3. trimesterinde CRH-BP (Kortikotropin Releasing Hormon bağlayıcı protein) düşer. Böylece CRH seviyeleri yükselir. CRH'nın plasental saat olarak travayın başlangıcını belirlediği düşünölmektedir (29).

Tüm bu nedenlerin yanı sıra doğum öncesi CRH'nın anne kanında arttığı ve erken doğumlardan hemen önce ani bir yükseliş gösterdiği bulunmuştur. Buna dayanarak erken doğum eylemini belirlemede,

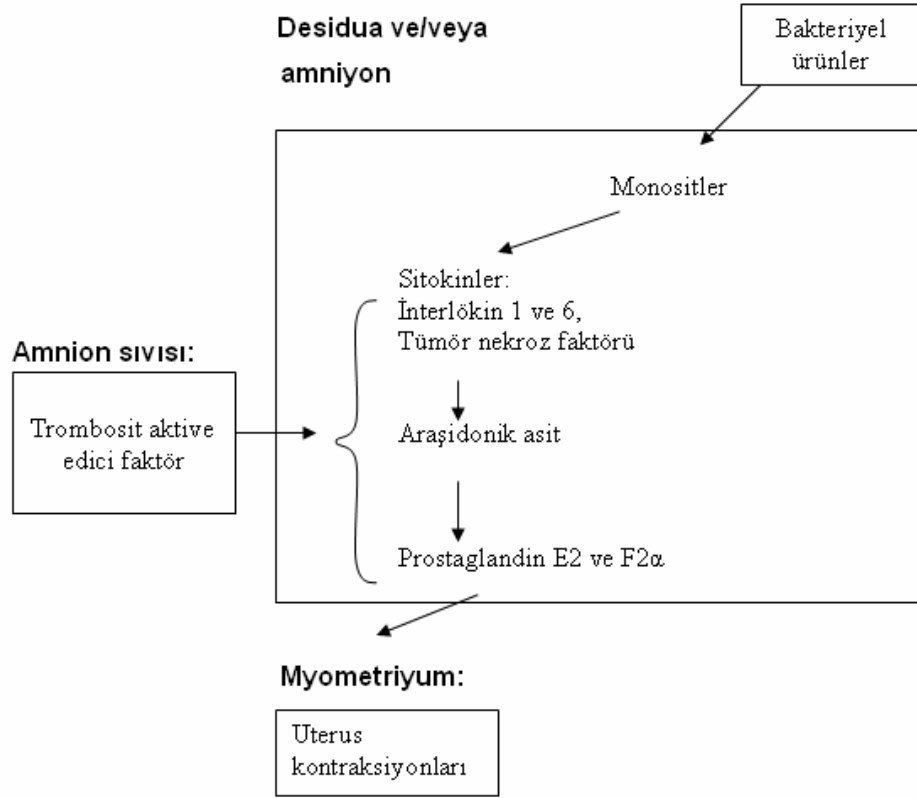
biyokimyasal testlerden biri olarak anne serumunda CRH düzeylerinin araştırılması önerilmiştir (31).

Erken Doğum Eyleminde Enfeksiyon ve Sitokinler

Genital yol enfeksiyonuyla erken doğum arasındaki ilişki açıkça ortaya konulmuştur. Erken doğumların %20-50'si enfeksiyon sonucu oluşmaktadır (30). Son yıllarda enfeksiyon ile erken doğum arasındaki ilişkiyi açıklayan pek çok çalışma yapılmıştır. Özellikle tokolize cevap vermeyen erken doğum eylemi olan kadınların %20-30'unda pozitif amnion sıvı kültürü gösterilmiştir. Klinik enfeksiyon ile histolojik koryoamnionitis arasındaki ilişki, 32. haftadan önceki doğumlarda, doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır (1).

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen koryoamniyotik enfeksiyonlar, rüptüre membran ve/veya erken doğum eylemine neden olabilirler. Belirgin klinik enfeksiyon bulgusu olmayan ve membranları intakt olan erken doğum eylemindeki kadınların yaklaşık %20'sinin amniosentez materyallerinde patojen bakterilerin olduğu görülmüştür (32).

Enfeksiyon sırasında bakteriler fosfolipaz A2 üreterek araşidonik asit oluşumuna yol açarlar. Gram negatif basiller endotoksin, gram pozitif mikroorganizmalar ise peptidoglikan aracılığı ile prostaglandin oluşumunu uyarırlar. Amnion zarında enfeksiyon sonrası gelişen lökosit infiltrasyonu, araşidonik asitin metabolizmasını sağlayan maddelerin salınımına sebep olur. Araşidonik asit metabolizması lipooksijenaz ve siklooksijenaz olmak üzere iki yol izler. Siklooksijenaz ile prostaglandinler oluşmakta, lipooksijenaz yolu ise lökotrienlerin oluşumunu sağlamaktadır. Fetal zarlardaki lizozomlarda da fosfolipaz A2 enzimi bulunur. Oluşan immün reaksiyon lizozomun parçalanmasına ve fosfolipaz A2'nin açığa çıkmasına neden olur (34) (Şekil 3).



Şekil 3: Bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşan preterm eylem hipotezinin şeması

Fosfolipaz A2 prostaglandin sentezini artırır. Prostaglandin E2 ve prostaglandin F2 alfanın kontraksiyonları başlatır.

Enfeksiyona bağlı ortaya çıkan erken doğumun, monosit (makrofaj) aktivasyonuna sekonder olarak artan sitokin salınımı ile başlatıldığı düşünülmektedir. Bu sitokinlerin başlıcaları, interlökin-1, tümör nekroz faktörü ve interlökin-6'dır.

Amnion sıvısı içinde bulunan 'trombosit aktive edici faktör'ün (PAF) sitokin ağını aktive etme mekanizmasına sinerjik olarak katkıda bulunduğunu bilinmektedir (35). PAF amnion zarında prostaglandin E2 sentezini artırarak myometriyal kontraksiyonları başlatır. Erken doğum

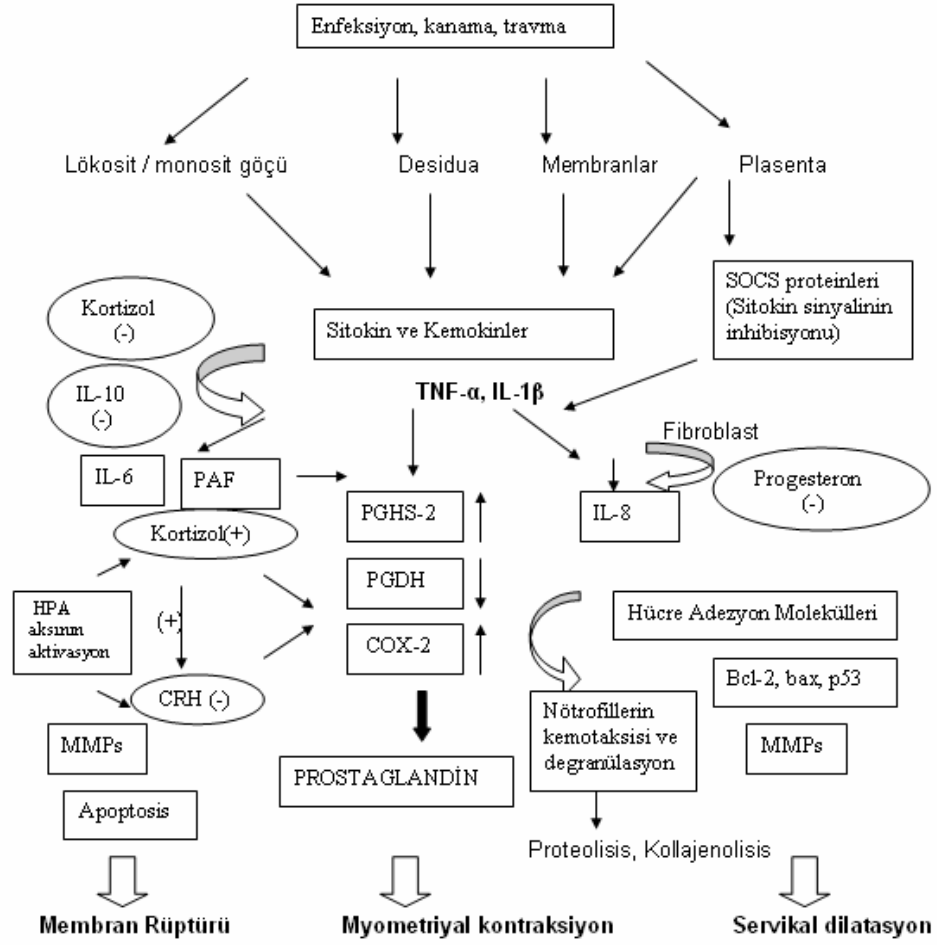
eylemi olan hastalarda, tokolize cevap vermeyen grupta PAF miktarının artmış olduğu saptanmıştır (36).

Enfeksiyonda mikroorganizmalar ilk olarak vajinada kolonize olup, daha sonra uterin kaviteye ve desiduaaya ulaşırlar. Sonra amniotik kavite içerisine geçerek koryoamnionite sebep olurlar. Son olarak ta fetusu enfekte ederler. Bakteriyel invazyon prostaglandin sentezini farklı yollardan artırarak erken doğum eylemini başlatır (9). Enfeksiyon saptanan hastaların yarısında birden fazla mikroorganizma olduğu bulunmuştur. İdiopatik erken doğum eylemi ile gelen hastaların bir bölümünde amniotik sıvı kültürlerinde üreme olduğu gösterilmiştir. Amniotik sıvıda en sık izole edilen enfeksiyon etkenleri; Üreaplazma Ürealitikum, Mikoplazma Hominis, Klamidya Trakomatis, Gardnerella Vajinalis, Trikomonas Vajinalis, Füsobakterium suşları, B grubu Streptokoklar, E. Coli ve anaerob mikroorganizmalardır (37).

İntrauterin enfeksiyonun dört evresi bulunmaktadır. Evre 1'de vajinal/servikal mikrobiyal flora değişimini veya servikte patolojik organizma (ör. *Neisseria gonorrhoea*) bulunmasını kapsamaktadır. Bu ilk evrede bazen bakteriyel vajinozis bulguları olabilir. Evre 2'de mikroorganizmalar intrauterin boşluğa geçtikten sonra desiduaaya yerleşirler. Desiduada lokalize enflamatuar reaksiyon gelişir. Sonrasında mikroorganizmalar koryon ve amnyona geçer. Evre 3'de enfeksiyon fetal damarlara (koryovaskulit) veya amniyon sıvısına (amniyonit) geçerek intra-amniyotik enfeksiyona dönüşür. Membran rüptürü, mikroorganizmalar sağlam membranları da geçebildiğinden intra-amniyotik enfeksiyon için bir ön koşul değildir. Evre 4'de yani son evrede ise amniyon sıvısındaki mikroorganizmalar fetüse geçmişlerdir. Fetal dolaşıma giren mikroorganizmalar fetal bakteriyemi ve sepsise neden olabilirler (38). İntrauterin enfeksiyon dışında, üriner sistem enfeksiyonları olan asemptomatik bakteriüri ve pyelonefrit de erken doğum eylemine yol açabilir (39).

İntrauterin enfeksiyon intraamniotik inflamatuvar bir cevaba yol açarak birçok sitokin ve kemokin aktivasyonuna neden olur bu da pretem

kontraksiyon, servikal olgunlaşma ve membran rüptürüne yol açabilir (Şekil 4).



Şekil 4- Erken doğum mekanizması

(MMPs: Matrix metalloproteinazlar, PGHS-2: Prostaglandin sentataz, PGDH: 15-OH prostaglandin dehidrojenaz, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon)

Enfeksiyon bağımlı veya bağımsız erken doğum eyleminde IL-1β, IL-6, TNFα ve diğer inflamatuvar sitokinlerin rolü gün geçtikçe daha fazla açığa çıkmaktadır. Bu sitokinler prostaglandin sentezini arttırabilir, ekstraselüler matrix yıkımına yol açabilir ve nöroendokrin reaksiyonları başlatıp doğumu tetikleyebilir. Enfeksiyon halinde sitokinler, desidual ve fetal membranları infiltre eden maternal polimorfonükleer lökositler ve monositler tarafından oluşturulur ve konsantrasyonları amniotik sıvıda ve maternal serumda artar. Özellikle plasental orijinli sitokinler maternal serum konsantrasyonlarını arttırabilir ve lökositöze, ateşe ve artmış CRP

sentezine katkıda bulunabilir. Enfeksiyon varlığında kural olmamakla birlikte, maternal CRP, beyaz küre sayımı ve vücut ısısı artar (41).

Sitokinlerle ilgili yapılan bir çalışmada travayın süresi ile alt uterin segmentte sitokin konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki sadece IL-1 β , IL-6,ve IL-8 için bulunmuştur. IL-1 β , TNF α ve IL-6 'nın amniotik sıvıdaki seviyeleri erken doğumlarda yükselir. Servikovajinal sıvılarda da TNF α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 'in doğum başlamadan önce, özellikle amniotik enfeksiyona bağlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca stromadaki nötrofiller ve MMP-9 konsantrasyonu ile travay süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur (42,43).

IL-6'nın sentezi prostaglandin ve lökotrien sentezini stimüle eder; bu da servikal damarların dilatasyonuna yol açarak lökosit ekstrevasasyonuna yol açabilir (42).

Yüksek maternal IL-6 seviyelerinin, intrauterin enfeksiyonla ilişkili erken doğumda diagnostik olduğu rapor edilmiştir (43). Amniyotik sıvıda mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler ve üreme için gereken sürenin uzun olması, tanıda IL-6 gibi hızlı ve güvenilir testlerin önemini artırmaktadır.

ICAM-1

Son yıllarda termde servikal dilatasyonun inflamatuvar bir reaksiyonla benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Alt uterin segmentte proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IL-8 konsantrasyonunda lokal bir artış olur. IL-1 endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu başlatır. Bunlarda akut inflamatuvar reaksiyonlarda nötrofil ekstrevasasyonu için başlangıçtır. Term travayında alt uterin segmentte kapiller endotelyum tarafından adezyon moleküllerinin ekspresyonu (örneğin endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) servikal dilatasyon ilerledikçe artar ve buna paralel sitokin konsantrasyonları da artar. Aynı zamanda stromanın nötrofil ve makrofajlar ile infiltrasyonu da artar. Oksijen radikallerinin yanısıra proteolitik enzimler (örn matrix

metalloproteinase 8 ve 9) de servikal dilatasyon ilerledikçe alt uterin segmentte konsantrasyon artışı gösterir. Bu ve başka enzimler bu dokudaki kollajen degradasyonundan sorumludur ve serviksin dilatasyon sırasında geçirdiği şekil değişikliğini sağlarlar (Şekil 4). Bu olayların term doğum sırasında olduğu bilinmektedir ve benzer olayların erken doğum eyleminde gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmıştır. Bu araştırmada erken doğum eylemi sırasında, alt uterin segmentte, vasküler endotelyumda ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, PECAM-1 lokalize edilmiş. ICAM-1 molekülü CD11a/CD18 (LFA-1) pozitif hücrelerin endotele adezyonuna yardım eder (örn lenfosit, nötrofil, monosit). ELAM-1 ise lökositlerin adezyonuna yardım eder. Her iki adezyon molekülü nötrofil, monosit ve lenfosit adezyonuna yardım eder. Erken doğum eyleminde, term eylemde olduğu gibi alt uterin segmentte adezyon molekülleri, lökosit ekstrasvazasyonuna yardım eder (44).

ICAM-1 (CD54), lenfosit ve nötrofilik granüositlerin umbilikal ven endoteline adezyonunu sağlamanın yanı sıra, servikal dilatasyon aşamalarından bağımsız olarak neredeyse tüm endotelial hücreler tarafından eksprese edilmektedir (42). Hücre adezyon moleküllerinin implantasyon, erken plasentasyon, preeklampsi ve IUGR'da rolleri araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde ICAM-1 fetal büyüme geriliği gösteren gebeliklerin amniotik sıvılarında da görülmüş ve bu gebeliklerin sürelerinin de kısa olduğu izlenmiştir. Allerji astım ve infeksiyon bağımlı inflamasyon durumlarında da eksprese olur. Prostaglandin H synthase 2 genleri ve IL-1 β ICAM-1'in de sitokin ile indüklenebilen promotor bölgesi vardır (46).

Enzim immunoassay kullanılarak yapılan bir çalışmada, dilatasyonu 2 cm'den fazla olan hastalarda, dilatasyonu 2 cm'den az olan gruba göre, median ICAM-1 konsantrasyonu anlamlı derecede fazla olduğu ve 4-6 cm'de maksimum konsantrasyona ulaştığı bulunmuştur. Bu çalışmada ICAM-1 konsantrasyonu aynı zamanda travay süresi ile de bağlantılıydı. 12-24 saatten uzun travaylarda pik yaptığı gözlemlendi. Median konsantrasyonlar 6-12 saatten sonrası (4.8ng/mg TP) ve 12-24 saatten

sonrası (5.9 ng/mg TP) için 6 saatten kısa olanlardan (2.5ng/mgTP) anlamlı derecede fazlaydı (42).

ICAM-1, intrauterin enfeksiyonu belirlemek için kullanılan biyokimyasal yöntemlerden biridir. Akut histolojik koryoamnionit ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, ICAM-1 tespitinin CRP ve maternal beyaz küre sayımına göre histolojik koryoamnionit için daha iyi bir prognostik gösterge olduğunu bulunmuştur. Çünkü artmış CRP ve maternal beyaz küre sayımı intraamniotik enfeksiyondan bağımsız başka bir inflamatuvar duruma bağlı olabilir.

Koryoamnionit ile artmış serum ICAM-1 konsantrasyonlarının kuvvetli ilişkisi koryoamnionitin lokal bir enfeksiyon olduğu ve nötrofillerin enfeksiyon sahasına migrasyonunu stimüle ettiği için olabilir. Lökositlerle endotel arasındaki ilişki spesifik adezyon moleküllerinin lökosit ve endotel hücre yüzeyine bağlanması sonucu olabilir. Bu aktive edilmiş hücreler ICAM-1 salınımına yol açabilir ve dolaşımdaki düzeyler artmış hücresel ekspresyonun belirtisi olabilir. Solubl ICAM-1 tesbiti erken doğum eyleminin yönetimini etkiler (Örneğin antibiotik kullanımı ve doğumun zamanlaması gibi). Artmış değerlerde klinisyen enfeksiyon belirtisi olmasa da antibiotik tedavisi başlayabilir veya tokolitik tedaviye enfeksiyon belirtileri azalsa da devam edebilir (41).

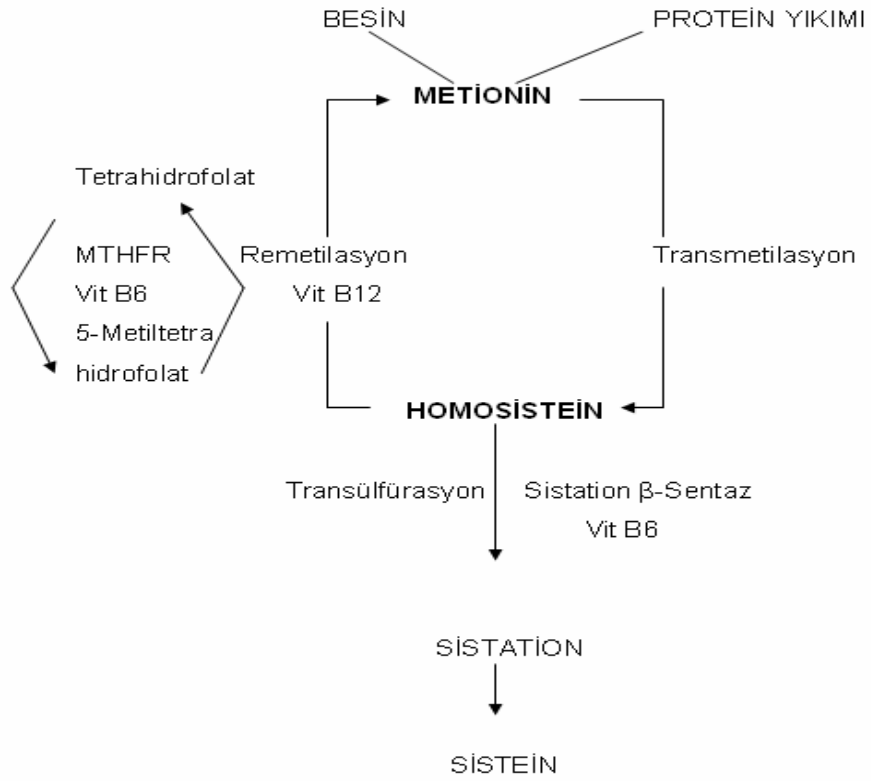
Erken doğum eylemi bulgularıyla başvuran bir kadında erken doğumun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirlemede, servikovajinal sICAM-1'in marker olarak kullanımı araştırılmıştır. Bu tür bir belirleme bize antenatal bakım, kortikosteroid uygulaması ve neonatal bakım ünitesi olan üçüncü düzey merkezlerine transfer açısından yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada, ICAM-1'in seçilme sebebi anormal gebeliklerle ilişkisi ve proinflamatuvar sitokinlerle geninin aktive olma özelliğidir. Enfeksiyon olsun olmasın, erken doğum eyleminin pek çok vakasında proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi vardır. Hem amnion hem koryodesidual membranlarda bu durumun geçerli olduğu kanıtlanmıştır (37). sICAM-1'in dokulardan çevredeki sıvılara geçişi için hücre-bağımlı ICAM-1'in proteolitik yıkımı gereklidir. Proinflamatuvar sitokinler sICAM-1'in bu

basamağını da regüle ederler ancak belirli sitokinlere yanıt bu aşamada oldukça hücre tipi bağımlıdır. IUGR durumunda amniotik sıvıda sICAM-1 bulunması en az bir intrauterin dokunun (amnion veya bir fetal doku) sICAM-1 salgıladığını gösterir. Sonuçta sICAM-1 üretimi servikovajinal sıvıda sitokinlerce stimüle ediliyor olabilir. Bu çalışmanın bulgularından, sICAM-1'in servikovajinal sıvıya sekrete edildiği ve erken doğum için prediktif olduğu sonucu çıkarılabilir. Ayrıca, servikovajinal sıvıda sICAM-1 konsantrasyonu ile erken doğum eylemi bulguları ile başvuran kadınların 34.haftadan önce doğum yapması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (45).

Homosistein

Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metioninin yıkımıyla oluşan nonesansiyel bir aminoasittir (47). Besinlerle alınan ya da proteinlerin yıkılımı ile oluşan metionin, enzimatik bir reaksiyonla S-adenozil metionine dönüşür. Bu molekül metil grubunu kaybederek S-adenozilhomosisteine, o da hidrolize uğrayarak adenzin ve homosisteine dönüşür. Oluşan homosistein iki farklı metabolik yol izler. Transsülfirasyonla, sistatyon beta sentaz enzimi ile sistatiyona, bu da sistein, glutation, taurin gibi sülfür içeren bileşiklerin oluşumunu sağlar. Diğer yolda ise homosistein remetilasyonla tekrar metionine dönüşür. Folik asidin dolaşımdaki etkin şekli olan metiltetrahidrofolat metil grubunu homosisteine aktararak onun metionine dönüşmesini sağlar. Metilentetrahidrofolat'ın oluşumunu sağlayan reaksiyonda görevli enzim ise metilentetrahidrofolatredüktazdır. Bu reaksiyonlarda folik asit, B6, B12 vitaminleri kofaktör olarak görev alırlar (48) (Şekil 5).



Şekil 5: Homosistein döngüsünün şematik görünümü (48)

Homosistein düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde düşer, ikinci trimesterinde minimum düzeylere iner ve gebeliğin sonuna doğru artarak ilk trimesterindeki değerlere ulaşır (49). Gebelikteki bu değişiklikler, homosistein bağlayıcı proteinin azalmasına, B12 ve folik asitteki düşüklüklerine, karaciğer ve böbrek enzimlerinin aktive olmasına, maternal homosisteinin fetus tarafından kullanılmasına, gebeliğin fizyolojik hemodilüsyonuna bağlanmıştır (50,51).

Homosisteinin damarlar üzerine olan etkisi farklı teorilerle açıklanmıştır. Homosisteinin endotel hücrelerine olan sitotoksik etkisi, endotelde faktör 5'in etkin hale gelmesi, protein C'nin etkisinin azaltılması yolu ile trombotik aktivitenin başlatılması ve oksidasyona bağlı hasarın artması ile açıklanmıştır (52,53).

Hiperhomosisteineminin kardiovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Artmış homosistein düzeylerinin Alzheimer tipi demans ve diabet, lupus ve başka kronik hastalıkların komplikasyonlarında da rol aldığı

düşünülmektedir. Son zamanlarda artmış homosistein düzeylerinin gebelik komplikasyonları ve doğumsal defektlerle ilişkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Spontan abortus, erken doğum, plasental infarkt, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve hatta doğumsal defektler hiperhomosisteinemi ile ilgili bulunmuştur. Yapılan bir çalışma da homosisteinin, izole insan myometriumu üzerine, invitro olarak etkisi incelenmiştir. Gebe kadında myometriyum üzerinde gözlenen etkinin daha çok kontraktilite üzerine olduğu izlenmiştir. Homosistenin kontrakte edici etkisinin, myometriyum üzerine doğrudan iyon kanalları yoluyla olduğu sonucuna varılmıştır. Homosistein vasküler etkisini primer olarak H₂O₂ (hidrojen peroksit) oluşturarak ve NO (nitrik oksit) oluşumunu azaltarak göstermektedir. İnsan umbilikal arterinde vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiş, buradaki etkisi de NO'yu azaltmasına bağlanmıştır (47).

Folat eksikliğinin metabolik etkilerinden birisi artmış total homosistein konsantrasyonudur. Henüz olumsuz vasküler etkilerin homosisteinin artmış konsantrasyonu nedeni ile mi yoksa folat seviyesinin eksikliği nedeni ile mi bağlantılı olduğu bilinmemektedir. Artmış homosistein konsantrasyonunun endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış homosistein konsantrasyonunun ve bozulmuş folat dengesinin DNA sentezi ve metilasyondaki etkileri ile hücre proliferasyonunu ve normal fetal büyümeyi etkilediği bilinmektedir (54).

Artmış homosistein konsantrasyonunun bozulmuş folat metabolizması durumunda MTHFR enzim geninin T yerine C değişimiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. (C677T polimorfizmi) MTHFR ile nöral tüp defekti, preeklampsi ve spontan abortus arasındaki ilişki gebelikte folat ve homosistein metabolizmasının rolünü desteklemektedir (55).

Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) enzim genindeki mutasyon ve beraberindeki folat alım yetersizliğinin sonucunda hiperhomosisteinemi ve desidual vaskülopati gelişerek erken doğum eylemine yol açtığı öngörülmüştür (56).

Gebelik sırasında sürekli ve folattan bağımsız bir homosistein azalması meydana geldiğinden, homosistein düzeyi gebelik olmayan dönemde

ölçülerek ilerideki gebeliklerin sonuçlarını belirlemede daha iyi bir markır olabilir (55).

Homosisteinin, gerçek erken doğum eyleminin önceden belirlenmesi konusundaki değeri henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Erken doğumun homosisteinle ilişkisinin ortaya konulabilmesi açısından daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. Erken Doğum Eyleminin Klinik Bulgularla Değerlendirilmesi

Uterin Kontraksiyonlar

Erken doğumun, olay geri dönüşümsüz hale gelmeden önce tanınması önemli bir hedeftir. Tokodinamometre kullanarak uterus aktivitesinin monitörizasyonu, giderek artan ilgiyle karşılanmıştır. Bu cihazlar günlük olarak uterusun aktivitesini iletmeye yarar. Hastalar, erken doğum eyleminin bulgu ve semptomları ile ilgili olarak eğitilmekte ve hekimler böylece hastaların durumlarını takip edebilmektedirler. Ancak bu program oldukça pahalı bulunmuştur. Iams ve arkadaşları (1) , uterus aktivitesini evde monitörize ederek, buradan elde ettikleri uterus kontraksiyonu verilerini longitudinal olarak değerlendirmişlerdir. Artan gestasyonel yaşla birlikte kontraksiyon sıklığı da artmış, ancak erken doğumu etkin bir biçimde tahmin edememiştir.

Ağrılı ve ağrısız uterus kontraksiyonlarına ek olarak, pelvik bası, menstrüasyon benzeri kramplar, sulu ve kanlı vajinal akıntı ve arka taraf ağrısı gibi semptomlar, ampirik olarak erken doğumla ilişkilendirilmiştir. Iams ve ark. (1) bu bulgu ve semptomların önemini vurgularken, bir grup araştırmacı bu semptomlarla normal gebeliklerde sık karşılaşıldığını ve erken doğumun tahmininde önemli rol oynamadıklarını bildirmişlerdir.

Dikkat edilmesi gereken bir konu da Brackston-Hicks kontraksiyonlarıdır. Bu kontraksiyonlar ağrısız, düzensiz, ve amplitüdüleri 10-15 mmHg arasında değişen niteliktedir. Bu kontraksiyonlar doğuma yol açmaz ancak hatalı tanılara yol açabilirler. Erken doğuma yol açan

kontraksiyonlar sık ve düzenli aralıklarla gelen, daha uzun süren yüksek amplitüdü konraksiyonlardır.

Servikal Değişiklikler

Gebelik sırasında serviks elle muayene ile değerlendirilebilir. Erken doğum eylemi ile başvuran hastalarda vajinal muayenenin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Serviksin durumunun değerlendirilmesinde Bishop Skoru kullanılmıştır. Bu skora sistemine serviksin açıklığı, silinmesi, pozisyonu, kıvamı, başın seviyesi değerlendirilerek puanlanmıştır. 32–36. gebelik haftalarında Bishop Skoru 4-8 olan gebelerin %13'ünde gebelik bir haftadan daha uzun süre devam ederken, skorun 0-3 olduğu gebelerin %89 'unda gebelik bir haftadan daha uzun süre devam etmiştir (57).

Vajinal muayene, erken doğum riski taşıyan gebeleri erken dönemde tanıma açısından faydalı olacaktır. Ancak her yapılan muayenenin maternal kanda prostaglandin seviyelerinde artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda erken membran rüptürüne sebep olabileceği ve enfeksiyon riskinde artışa yol açabileceği de belirtilmiştir (58).

Serviksin vajinal muayene ile değerlendirilmesi kişisel farklılık gösterecektir. Ayrıca eksternal os kapalı ise internal os'taki değişiklikler fark edilemez. Bu nedenle serviksin transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesi gündeme gelmiştir.

Serviksin ultrason incelemeleri servikal efasmanın doğumdan haftalar önce (örneğin normal doğumda 32 hafta civarında, erken doğumlarda 16–24 hafta civarında) başladığını göstermiştir. Efasman servikal internal os'tan başlayarak kaudal olarak ilerler, buna 'hunileşme' denir. Bu olay internal os açılmadan tamamlanır. Zilanti ve ark. (59) hunileşmeyi transvajinal USG ile görünümüne göre dörde ayırmıştır. T, Y, U, V harfleri ile servikal kanal ile alt uterin segment arasındaki ilişki tanımlanmıştır.

Ultrasonografide hunileşmenin şekli, genişliği, uzunluğu, yüzdesi tespit edilir. Hunileşmenin bağımsız bir göstergeç olduğu düşünülmüş, ancak serviksi kısa olmayan kadınlarda bir anlam ifade etmediği bildirilmiştir. Bir başka deyişle, serviks ölçümü normal kabul edilen hastalarda, erken doğum eylemi tanısı için hunileşme varlığı belirleyiciliğe bir şey katmaz. Zaten kısa bir servikse hunileşme eşlik etmektedir. Bazı araştırmacılar fundal ya da suprapubik basının serviksi kısalttığını düşünmüşlerdir (60,61,62). Ancak, artık bu tip manevralara gerek olmadan serviks ölçümü yapılmaktadır.

Serviks ölçümünde iki teknik kullanılmış. Transabdominal ölçümde mesane dolu olmalıdır. Ancak bu durumda serviks boyu uzar ve ölçüm bu nedenle hatalı olabilir. Transvajinal ölçümde ise mesane boş iken prob anterior fornikse yerleştirilerek sagittal kesit alınır. Görüntü ekranın %75'ini kaplamalıdır. Kıvrımlı serviks internal ve eksternal os arasındaki düz çizgi ile ölçülür. Servikal kıvrımın değerlere etkisi yoktur (65,67).

Transvajinal ultrasonografide erken doğumu belirleme açısından değişik eşik değerler bildirilmiştir. Bir çalışmada 30 mm 'in altındaki serviks ölçümlerinde erken doğum riski artmış, 20 mm'in altındaki ölçümlerde ise doğum gerçekleşmiştir (68). Başka bir çalışmada ise 30 mm'den uzun serviksi olanlarda erken doğumun gerçekleşme ihtimali çok düşük, 18 mm'den kısa serviksi olanlarda ise erken doğum gerçekleşme ihtimali yüksek olarak bildirilmiştir.

Birçok araştırmacı servikal uzunluk ölçümünün erken doğum eylemini çok iyi belirlediğini bildirmiştir. TVUSG (transvajinal ultrasonografi) erken doğum eylemi olan hastada tarama amacı ile kullanılabilir ve kimin gerçekten eylemde olduğunu belirtir. Kısa serviksi olan gebelere tokolitik ve steroid hemen başlanır. Böylece zaman kazanılır. Uzun serviksi olan gebelerde hastaneye yatmaktan ve gereksiz tedavi almaktan kurtulur. Daha önce erken doğum eylemi geçiren, EMR olan, tekrarlayan ikinci trimester kaybı olan, servikal cerrahi geçiren, konjenital uterin anomalisi olan gebeler erken doğum eylemi için yüksek risklidirler. 15–24 haftalar arasındaki gebelerde, riskli hasta popülasyonunda yapılan tüm çalışmalar

da, servikal kısalma ve hunileşmenin servikal yetmezliği gösterdiği ve 25 mm 'in altındaki serviks uzunluklarının erken doğum eylemi için yüksek belirleyicilik değerinin olduğu saptanmıştır.

Risk faktörü olmayan gebelerin %4–8 oranında erken doğum eylemini yaşama şansı vardır. Ayrıca erken doğum eylemlerinin %50'si bu düşük riskli grupta oluşur. O yüzden bu popülasyonda serviks ölçümü daha önemlidir. Iams ve ark. (63) 24-28 hf arası düşük riskli 2915 gebenin serviks ölçümünü yapmışlar. Erken doğum eyleminin relatif riski, servikal uzunluk azaldıkça artış göstermektedir. 24. haftalarda serviks uzunluğu 50 persentilin altında olan gebelerde rölatif risk %2,35 iken, 28. haftada %3,52'dir.

Çoğul gebeliklerde riskli gebelikler grubundandır. Goldenberg ve ark. (5) 147 ikiz gebelikte pek çok erken doğum eylem faktörünü çalışmışlar ve 24.hf da 25 mm altı uzunluğun erken doğum eylemi ile ilişkisini bulmuşlardır.

2. ve erken 3. trimesterde yapılan USG ölçümleri servikal kanal uzunluğunu 10–50 mm ortalama 35 mm olarak bulunmuştur. 22–24 hf'da 25 mm'in altında serviks uzunluğu 35 hafta öncesinde erken doğum yapma riskini 6 kat artırır. Servikal uzunluğun belli bir aralığı biyolojik olarak normaldir. Ancak kanama ve enfeksiyona bağlı olarak daha az da uterus gerilimine ve subklinik kasılmalara bağlı olarak, bazı kadınlar efasmana uğrayabilirler. Bu durum 30–32 hf öncesi doğumlar için geçerlidir ve diğer gebeliklerde tekrarlama eğilimi mevcuttur (59).

Serviksin USG (Ultrasonografi) ile taranması kabul edilebilir, iyi standardize edilebilen, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Yüksek riskli popülasyonda yüksek negatif prediktif değeri mevcut iken, düşük riskli popülasyonda, erken doğum eylemi sıklığının az olması nedeni ile, düşük sensitif, yüksek prediktif değeri mevcuttur.

TVUSG ile serviks ölçümüne biyokimyasal ve endokrinolojik bulgular eklenmeli ve tedavi için adaylar belirlenmelidir.

USG ile fetus ve amnion mai de incelenebilir. Fetus USG ile konjenital anomali yönünden incelenmelidir. Çünkü erken doğum eyleminde

konjenital anomalilerde daha sık görülür. Aynı zamanda, ultrasonografi ile Biofizik profilin bakılması da mümkün olacaktır ve fetusun iyilik hali hakkında bilgi verecektir. Fetal solunum hareketleri gebeliğin prognozu açısından önemli bir bulgudur.

Erken Doğum Eyleminin Tanısında Laboratuvar Testleri

Erken doğum eyleminin tanısında, patofizyolojisinden yola çıkarak biyokimyasal markırlar olarak CRH, homosistein, ICAM-1 ve IL-6'nın kullanılabileceğinden söz edilmiştir.

Maternal alfafetoprotein düzeylerinin arttığı gebelerde erken doğum eylem riskinde artış saptanmıştır. Gebeliğin ilk yarısında serum AFP düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda bebeklerin %25'i erken doğmuştur (72).

Yine serum CRP düzey artışlarının da, erken doğum eyleminde özellikle etiyolojisinde enfeksiyon olduğu düşünülen durumlarda kullanılabileceği düşünülmüştür. Serum CRP düzeyinin 1,5 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda bir hafta içerisinde doğumun gerçekleşmesi riskinde artış olduğu izlenmiştir (73).

Erken doğumun patogenezinde intrauterin enfeksiyonların rolünü destekleyen sekonder belirteçlerden olan IL-6 'nın dışında, IL-8, ferritin ve granülosit koloni stimüle edici faktöründe varlığı bilinmektedir. Ancak tüm bu markırlardan hangisinin daha üstün olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Erken doğumu belirlemede tek başına belirteçlerin sensitivitesi sınırlıdır. Çeşitli belirteçlerin kombinasyonları ve multipl belirteç testleri üzerinde kısıtlı sonuçlara ulaşılan çalışmalar yapılmaktadır (74).

Servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin

Bir ekstrasellüler matriks proteini olan fFN, fetal membranlarla alttaki desiduaı birleştiren bir yapışkan görevi görür. 16-18. haftadan önce ve daha sonra da terme doğru travay yaklaşırken servikovajinal sıvılarda

bulunur. 22–37. haftalar arasında vajinal sekresyonlarda normalde bulunmaz. Normalde fibronektin amniyotik sıvıda ve koriyoamniyotik membranlarda bulunmaktadır. Bu bölgedeki inflamatuvar ve mekanik etkiler ile vajinadaki fibronektin düzeyleri artmaktadır. Anne kanında ve amniyon sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve implantasyona bağlı olan hücreler arası yapışmada ve plasentanın desiduaya olan bağını sürdürmede rol oynadığı düşünülür . 50 ng/ml'den fazla miktarlarda olması erken doğum ihtimalini artırır. Erken doğum semptomları ile gelen hastalarda bu eşik değerinin üzerinde olması 34. haftadan önce 7–14 gün içinde doğumun gerçekleşeceğini göstergesidir. Koitus ve vajinal muayene belirleyicilik değerini düşürdüğünden, son 24 saat içinde yapılmamış olmalıdır. Ayrıca membranlar yırtılmamış olmalı ve dilatasyon 3 cm'yi geçmemiş olmalıdır. Gebelik haftası 24-34 arasında olmalıdır. Servikal uzunluk ölçümünde olduğu gibi, pozitif prediktif değeri düşüktür (%18) ve negatif prediktif değeri yüksektir. Yine aynı şekilde, iyi bir kısa dönem belirteci olarak kabul edilmelidir. Dolayısıyla, erken doğumu ekarte etmek açısından daha anlamlıdır. Klinik bulgularla erken doğum tespit edilirse ve %40 yanlış pozitiflik değeri göz önünde bulundurulursa testin klinik değeri (semptomatik hasta için) yüksek negatif prediktif değeridir. Test gereksiz tedavilerin önlenmesi amacıyla kullanılır. Fibronektin 24-36 hafta arası semptomatik hastalarda servikal açıklığı 3 cm'nin altında (intakt membran) olan hastalarda birkaç saat içinde sonuç alınır ve negatif sonuca dayanarak gereksiz tedavilerden kaçınılmış olur (59).

Servikal ultrason ile fFN'i birlikte kullanan çalışmaların sonuçları ise tartışmalıdır. Herhangi bir faydası olmadığını bildiren yayınların yanında, kombine kullanımı önerenler de vardır.

Vajinal Kültür

Enfeksiyon, erken doğumların yaklaşık %40'ndan sorumlu tutulmaktadır. Lokalize alt genital sistem enfeksiyonlarının anormal prostaglandinler üreterek veya alt genital sistem mikroorganizmalarının

tırmanarak koryoamnionu invaze etmeleri olasıdır. Mikroorganizmalar prostaglandin sentezini başlatacak fosfolipaz A2 enzimini üretebilirler. Buna ek olarak bakteriyel vajinozise yol açan bakteriler endotoksin üretebilirler ve interlökin 1 α üretimini stimüle edebilirler. Bu ajanlar sitokin ve prostaglandin sentezini başlatarak erken doğum eylemine yol açabilirler. Desiduanın, plasentanın ve amniotik sıvının enfeksiyonunun erken doğumla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında kanıtlar bakteriyel vajinozis ile amnion, amniotik sıvı ve korionunda dahil olduğu üst genital sistem enfeksiyonlarının artmış sıklığı ile birlikte.

Vajinal enfeksiyonların klinik bulgularla tanısı klinisyenler ve hastalar tarafından sıklıkla yapılmaktadır. Amsel ve arkadaşlarının 1983'te geliştirdikleri kriterler bakteriyel vajinozisin tanısında güncel standart yöntemdir. Sensitivitesi %90 ve pozitif prediktif değeri %90' dır. Tanı dört bulgudan üçünün gösterilmesi ile konur.

Amsel kriterleri

- 1.Vajinal duvara yapışmış ince, koyu veya mat gri, homojen, pis kokulu vajinal akıntı
- 2.Vajinal ph'nın 4,5'tan yüksek olması
- 3.Pozitif Whiff/amin test (sekresyona %10 KOH damlatılmasıyla balık ya da amin kokusunun ortaya çıkması)
- 4.Wet-mount mikroskopik değerlendirmede %20 clue cell bulunması (1–2 damla serum fizyolojik damlatılmış taze preparat-mikroskopta 400 büyütme altında)

Gram boyamanın da tanıda güvenilir bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. 1983'te standardize edilen kriterler, Spigel ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Sensitivitesi %62–100 ve spesifitesi 79–100 'dür. Nugent ve arkadaşları (75), Spigel'in kriterlerini modifiye ederek bir skorum sistemi oluşturmuşlardır. Nugent skorum sistemine göre vajinal flora normal (7–10), intermediate (4-6), bakteriyel vajinozis (0-3)olarak sınıflandırılmıştır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

07.09.2004 – 30.12.2006 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı servisine, erken doğum eylemi ile başvuran 37 haftadan küçük 32 hasta ile 37 haftadan küçük 24 haftadan büyük kontrol grubu 30 hasta çalışmaya alındı.

Erken doğum eylemi tanısı 20 dakikada en az 2 ve daha fazla uterin kontraksiyon ve/veya progresif servikal dilatasyon ve effasman olması ile koyuldu.

Tüm gebelerde kontraksiyon varlığı elle takip ya da NST (non stres test) ile saptandı. Gebelik haftası son adet tarihini kesin olarak hatırlayan ve adetleri düzenli olan hastalarda, son adet tarihine göre hesaplanmış USG ile doğrulandı.

3 cm'den fazla açıklığı olanlar, EMR (Erken membran rüptürü), preeklampsi, ablasyo plasenta, plasenta previa, koryoamnionitis, IUGR, ölü fetus, fetal anomali, polihidramnios, çoğul gebelik, diabetes mellitus, hipertiroidizm, kalp hastalığı, myom, uterus anomalisi saptanan gebeler ile şimdiki gebeliği esnasında daha önce tokolitik ajan kullanmış olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Erken doğum eylemi ile gelen olguların tümü kliniğimizde yatarak tedavi görmesi gereken vakalardı.

Çalışmaya alınmadan önce tüm olguların bilgilendirilmiş onayları alındı. Olgular steril spekulum ile muayene edilerek, akıntı özelliği değerlendirildi. Vajenden steril pamuklu çubuk yardımı ile kültür için örnek alındı.

Olguların tümüne vajinal muayene yapılarak, serviksin durumu değerlendirildi. Bishop Skorlama Sistemine göre skorlaması yapıldı. Daha sonra Transvajinal ultrason ile serviks ölçümleri yapıldı (Siemens Sonoline Sienna, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) Serviks ölçümü, hastalar sırtüstü yatar pozisyonda, kalça ve dizler fleksiyonda, mesanenin

boş olduğu durumda transvajinal prob vajende servikse yakın pozisyonda yerleştirilerek, internal ve eksternal os arasındaki uzunluk ölçölerek yapıldı. Serviks 3 kez ölçölerek en kısa ölçüm alındı.

Hastalar kliniğe başvurduklarında muayene sonrasında, aç veya tok olmasına bakılmaksızın, kol veni kullanılarak, vakumlu tüplere kan alındı. Serum ve plazma örnekleri bir saat içinde ayrılarak, daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Bütün serumlar çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün incelendi.

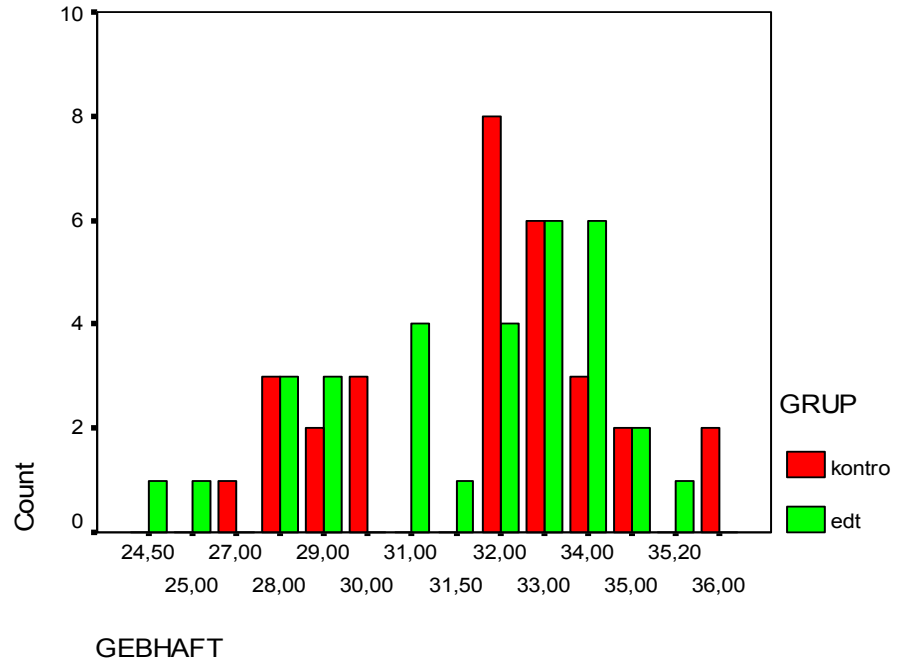
Homosistein Immulite 2000 cihazında, EDPC (Los AngelesCA, USA) kitleri ile plazma örneklerinden, Human sICAM-1 BioSoure Nivelles, Belgium (Catalog # KHS 5412/ KHS 5411) kiti ile, ELISA yöntemi ile, Human IL-6, Nivelles Belgium (Catalog # KHC 0061 /KHC 0062 /KHC 0061 C) kiti ile ELISA yöntemi ile bakıldı. CRH, (Peninsula laboratories, Inc. A Member of BACHEM GROUP. , SAN CARLOS, CALIFORNIA, USA) RIA kiti 125 bağlı peptid standart olarak kullanılarak RIA yöntemi ile çalışılmıştır. Kitin çalışma sınırı 10-1280 pg/ml (1-38 pg/tube) olarak alınmıştır. Bu nedenle serumlar yarı dilüsyonla çalışılmıştır. ELISA sonuçları standart değerlerden elde edilen absorbanların grafikte işaretlenerek, hasta sonuçlarının grafikte değerlendirilmesi ile elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS for windows version 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler Ortalama ± Standart Deviasyon olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Student's-t testi, Pearson korelasyonu kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05 değerinin altında olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sensitivite ve spesifite belirlemelerinde ROC (Receiver operating characteristic) curve yöntemleri kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm gebelerin ortalama gebelik haftaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik 1).

Her iki gruptaki gebelerin yaşları ve vücut kitle indeksleri de benzerdi (Tablo 2).



Grafik 1: Olguların gebelik haftasına göre dağılımı

Tablo 2: Gebelerin Maternal özelliklerine göre dağılımı

	EDT	Kontrol	P (anlamlılık)
Yaş	26.63 ±5.50	26 ±5	0.64
VKİ (kg/m ²)	26.34 ±2.79	26.8 ±3.39	0.58
Gebelik haftası	31.6 ±2.76	31.9 ±2.42	0.65

Çalışmaya alınan tüm gebelerde klinik muayene ile servikal dilatasyon, efasman ve Bishop Skoru bakıldı. Ultrasonografide serviks uzunlukları hesaplandı. Erken doğum eylemi ile gelen 32 hasta ile kontrol grubundaki 30 hastada dilatasyon, efasman, bishop skoru, serviks uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 3).

Maternal kanda IL-6, homosistein, CRH, ICAM-1 seviyeleri tüm hastalarda elde edildi. Erken doğum eylemi ile gelen grupta ve kontrol grubunda IL-6 ve homosistein istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulundu. Her iki grupta CRH ve ICAM-1 düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak farklılık izlenmedi (Tablo4).

Tablo 3: Her iki grubun klinik muayenede ve ultrasonografide saptanan servikal değişikliklere göre dağılımı

	EDT	Kontrol	P (anlamlılık)
Dilatasyon (cm)	1.34 ±1.00	0.27 ±0.45	0,001
Effasman (%)	24.6 ±18.1	0	0,001
Bishop Skoru	3.40 ±1.98	0.63 ±0.76	0,001
Serviks uzunluğu	25.54 ±7.40	37 ±4.21	0,001

Tablo 4: Olguların biyokimyasal markır sonuçlarına göre dağılımları

	EDT	Kontrol	P (anlamlılık)
IL-6	68.19 ± 88.13	33.61 ± 27.43	0.044
Homosistein	5.02 ± 2.47	6.50 ± 3	0.039
CRH	1355.08±787.48	1451.06 ± 616.34	0.59
ICAM -I	570.86±191.70	553.32 ± 227.33	0.74

Erken doğum eylemi ile gelen hastalarda ve kontrol grubundaki hastalarda klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon varlığı araştırıldı. Erken doğum eylemi ile gelen gruptan 12 hasta ile kontrol grubundan 2 hasta spekulumla muayeneyi kabul etmediklerinden bu hastalarda akıntının klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi yapılamadı. Enfeksiyon açısından erken doğum eylemi ve kontrol grubu arasında klinik ve mikrobiyolojik olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Akıntının klinik olarak değerlendirilmesi

	Enfeksiyon	Normal
EDT	18 (%90)	2 (%10)
Kontrol	27 (%96.43)	1 (%3.57)

Tablo 6 : Akıntının mikrobiyolojik olarak Değerlendirilmesi

	Normal flora	Azalmış flora	Bakteriyel vajinozis
EDT	15 (% 75)	3 (%15)	2 (%10)
Kontrol	22 (%78.57)	4 (%14.28)	2 (%7.14)

Erken doğum eylemi ile gelen 22 (%68,8) hastaya Nidilat, 1 (%3,1) hastaya Prepar, 1 (%3,1) hastaya MgSO₄, 4 (%12.5) hastaya Nidilat ardından Prepar verildi. 4 (%12) hastaya sadece hidrasyon yapıldı. 15 (%46,9) hastaya steroid verildi. 17 (% 53,1) hasta steroid tedavisi almadı.

Erken doğum eylemi ile gelen hastaların 17 (%53,1)'si spontan doğum yaptı. 15 (%46,9) hastada doğum, sezaryenle gerçekleşti. Sezaryen endikasyonları 8 vakada (%53,3) elektif, 3 vakada (%20) makat geliş, 4 vakada (%26,6) fetal distres olarak belirlendi.

Erken doğum yapan hastaların 1 hafta içinde doğum yapan ve yapmayanlarının klinik ve biyokimyasal bulguları karşılaştırıldı. Maternal özellikler, 1 haftadan önce doğum yapan ve yapmayan grup arasında

farklı değildi. Efasman, dilatasyon ve serviks boyu ise 1 haftadan önce doğum yapan grupta, anlamlı ölçüde farklıydı (Tablo 7).

Tablo 7: Her iki grubun maternal özellikler, klinik bulgular ve ultrasonografide saptanan servikal değişikliklere göre dağılımları

	Bir haftadan sonra doğuranlar (N=20)	Bir haftadan önce doğuranlar (N=12)	P değeri
VKI (kg/m ²)	26.12±2.56	27.18±2.41	0.258
Yaş	26.35±6.23	27.08±4.21	0.721
Dilatasyon(cm)	1±0.79	1.92±1.08	0.010
Efasman (%)	17±12.18	37.5±19.5	0.001
Serviks boyu (mm)	27.5±7.11	22±6,84	0.046
Bishop Skoru	2.9±1.77	4.25±2.09	0.061

Bir haftadan önce doğuran grupta biyokimyasal bulgular açısından IL-6 dışında diğerlerinde fark yoktu. Homosistein, ICAM-1, CRH değerleri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiyordu. CRH değerleri bir haftadan önce doğuran grupta yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı değil (Tablo 8).

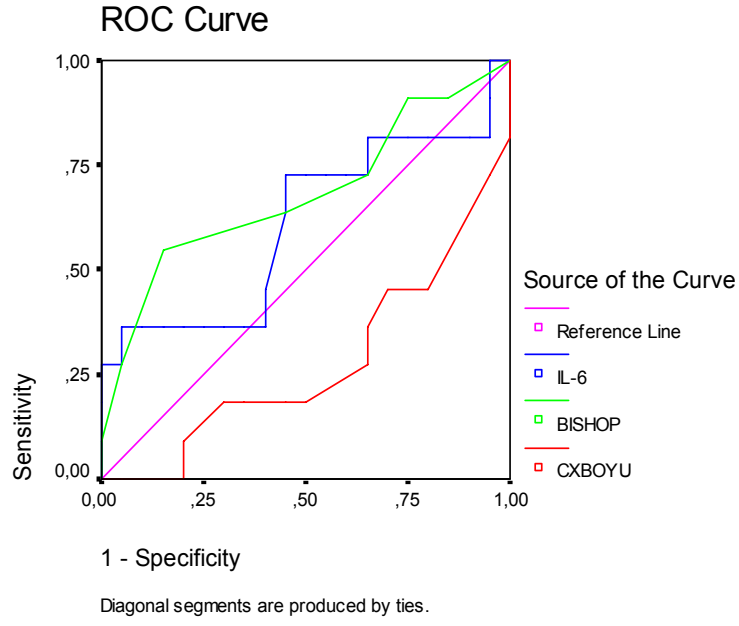
Tablo 8: Doğum intervali ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki

	Bir haftadan sonra doğuranlar (N=20)	Bir haftadan önce doğuranlar (N=12)	P değeri
IL-6	42.95±21.55	110.26±134.16	0.034
Homosistein	5.6±2.76	4.06±1.59	0.090
ICAM-1	583.63±189.90	549.59±201.22	0.635
CRH	1240.04±529.28	1546.80±1095.26	0.293

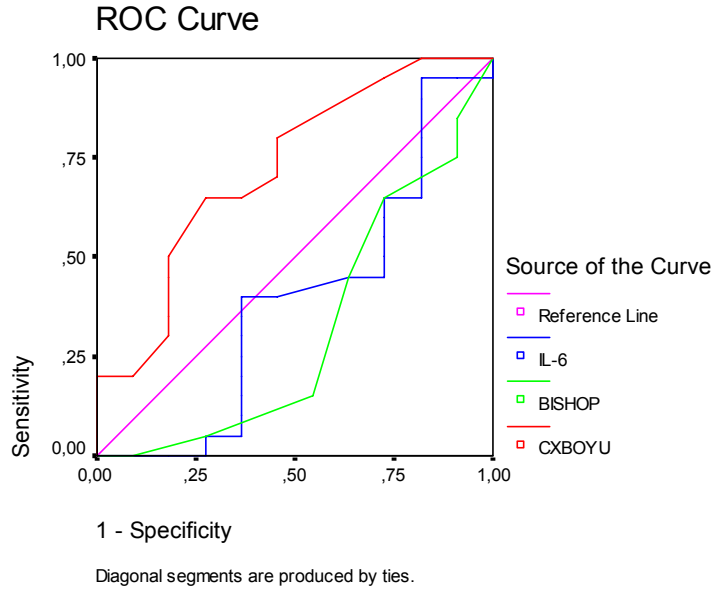
Kontrol grubunda 30 hastadan sadece 1 (%3.3) hasta 7 gün içerisinde doğum yaparken, erken doğum eylemi grubunda 32 hastadan 12 (%37.5) hasta bir haftadan önce doğurmuştur.

7 günden önce doğumu belirleme açısından anlamlı olarak çıkan testlerden serviks boyu, bishop skoru ve IL-6'nın ROC eğrileri çizilerek, eğri altındaki alanlar hesaplandı. Serviks boyu, bishop skoru, IL-6 için eğri altındaki alan değerleri sırası ile 0.277, 0.680, 0.609 olarak bulundu. Buna göre 7 gün içerisinde doğum olasılığını belirleme açısından bishop skoru için en iyi eşik değer 4.5 iken bu değer için duyarlılık %54, pozitif prediktif %85 olarak bulundu. Serviks boyu için 7 gün içerisinde erken doğumu belirleme açısından, en iyi eşik değer, 22,5 mm olarak bulundu. Bu eşik değer için duyarlılık %45, pozitif prediktif değer %30 olarak hesaplandı. IL-6 için ise en iyi eşik değer 39,5 pg/ml olarak hesaplandı. Bu eşik değer için duyarlılık %72, pozitif prediktif değer % 55 olarak bulundu (Şekil 6).

7 günden daha uzun sürede doğum olasılığını gösterme açısından serviks boyu, bishop skoru ve IL-6 için eğri altında kalan alan sırasıyla 0.723, 0.320, 0.390 olarak hesaplandı. Serviks boyu için en iyi eşik değer 21 mm, bu değer için duyarlılık %80, özgüllük %55 olarak hesaplandı (şekil 7)



Şekil 6: 7 günden önce erken doğum yapma riskini belirleme açısından IL-6, Bishop skoru ve serviks boyu için ROC eğrisi



Şekil 7: 7 günden sonra erken doğum yapma riskini belirleme açısından IL-6, Bishop skoru ve serviks boyu için ROC eğrisi

V. TARTIŞMA

Erken doğum eylemi, halen prematürite ve bununla ilişkili yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli sebebidir. Ne yazık ki bu önemli toplum sağlığı sorununun görülme sıklığı, patogenezi, tanı yöntemleri ve tedavi konusunda son birkaç dekad boyunca yapılan pek çok çalışmaya rağmen değişmemiştir. Erken doğum eyleminin etiyojisi heterojendir. Bu nedenle tüm erken doğum eylemlili hastaları tek grup gibi düşünmek ve tek bir tanı yöntemi ve tedavi şekli uygulamak mümkün değildir. Erken doğum eylemini engelleyebilmek için öncelikle hangi hastaların “gerçek” erken doğum eylemi içinde olduğunu belirlemek gereklidir. Çünkü erken doğum eylemi tanısında kullanılan pek çok semptom, risk faktörü ve tanı testi normal gebeliklerde de karşımıza çıkabilmekte, bu nedenle pek çok yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar oluşabilmektedir. Bu da bir yandan yanlış pozitif test sonuçları yüzünden hastaların gereksiz yere tedavi görmesine neden olarak kullanılan ilaçların maliyet ve yan etki sorunlarını gündeme getirmekte, öte yandan yanlış negatif sonuçlar ise gerçek erken doğum eylemlili hastaların zamanında uygun tedavi merkezlerinde, uygun tedaviyi alabilme şanslarını ortadan kaldırmaktadır. Bu bakış açısıyla son yıllarda değişik etiyojilere yönelik farklı biyokimyasal testlerin, klinik muayene ve ultrason bulgularının kullanımı gündeme gelmiştir. Burada amaç, farklı etiyojilere yönelik testleri kullanarak, daha çok sayıda “gerçek” erken doğum eylemini belirlemek, bu şekilde hatalı test sonuçlarını olabildiğince ortadan kaldırmaktır.

Bu çalışmada, kullandığımız biyokimyasal testlerden serum IL-6 ve CRH klinik olarak üzerinde çalışılmış ve erken doğum eylemi ile ilişkisi bulunmuş testlerdendir. Serum ICAM-1 ve homosistein düzeyleri ise erken doğum eylemi ile ilişkili olabileceği öne sürülen, ancak bu konuda elimizde yeterli veri olmayan testlerdir. Çalışmada, kullanılan klinik muayene

metodları ve ultrasonografi ile serviks ölçümü ise erken doğum eylemindeki hastanın belirlenmesinde artık neredeyse klasik olarak kullanılan testlerdir. Bu çalışmada tüm hastalara, vajinal enfeksiyon varlığı açısından test uygulanmıştır. Çünkü enfeksiyon ve erken doğum eylemi arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir ve erken doğumların % 40'ından enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda sadece vajinal enfeksiyonlar açısından testler yapılmış, amniyotik sıvının enfeksiyon açısından incelenmesi ise amniyosentez gibi bir invaziv girişim gerektirdiğinden, hastaların çalışmaya uyumunu bozabileceği endişesiyle yapılmamıştır. Gerçekten de vajinal enfeksiyon araştırması için teklif edilen spekulum muayenesi dahi, özellikle erken doğum grubunda hastaların bir bölümü tarafından kabul görmemiştir. (Erken doğum grubunda %37,5, kontrol grubundan %6,66 hasta spekulum muayenesini kabul etmedi.)

İnflamasyon, mikrobiyal invazyon ve erken doğum arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. IL-6'nın erken doğumu ön görebileceği gösterilmiştir. (IL-6 için sensitivite %83, spesivite %87)(40).

Çalışmamızda kullandığımız biyokimyasal testlerden IL-6 erken doğumu öngörme açısından anlamlı bulunmuştur (Erken doğum eyleminde 68.19 ± 88.13 iken, kontrol grubunda 33.61 ± 27.43 , $p=0.044$). IL-6 erken doğum grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olmasının yanında, başvuru zamanından sonra 1 hafta içinde doğum yapan subgrupta da, doğumu 1 haftadan sonra olan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (1 haftadan önce doğuranlarda 110.26 ± 134.16 e karşı 1 haftadan sonra doğuranlarda 42.95 ± 21.55 , $p=0,034$). Bu veriler IL-6'nın bir erken doğum belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Doğum sırasında fetal membranlarda ve desiduada gösterilen artmış sitokin üretiminin aksine, erken doğumda villöz plasentadaki sitokin değişiminin daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Yüksek maternal serum IL-6 seviyelerinin, intrauterin enfeksiyonla ilişkili erken doğumda diagnostik olduğu belirtilmiş ve bazı enfeksiyon nedenli erken doğumlarda plasental tutulumun kanıtı olabileceği ileri sürülmüştür

(43) . Laham ve ark.(83) preterm ve term gebeliklerde maternal plazma IL-6 seviyelerini incelemişler ve IL-6 seviyesinin sadece erken doğum eylemi grubunda artmış olduğunu bulmuşlardır. İntrauterin enfeksiyonun ana kaynağının ise asendan yolla ilerleyen vajinal enfeksiyonlar olduğu ileri sürülmektedir (74).

Ancak bizim çalışma grubumuzda, erken doğum eylemi ile başvuran hastalarla, kontrol grubu arasında vajinal enfeksiyon varlığı açısından bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen enfeksiyonla ilişkili erken doğumlarda yükselebileceği öne sürülen IL-6'nın, erken doğum grubunda yüksek çıkması 2 nedenle açıklanabilir. Birincisi, çalışmamızda incelenen erken doğum grubunda vajinal enfeksiyon dışı, başka odaklardan kaynaklanan intrauterin enfeksiyon mevcut olabilir. Ancak amniyotik sıvı enfeksiyon açısından araştırılmadığı için bu ortaya konamamış olabilir. İkincisi ise IL-6'nın enfeksiyon dışı nedenlerle de artmış olabilme olasılığıdır. IL-6 sadece enfeksiyon kökenli doğumlarda artan ve prostoglandin salgılamasına neden olan bir etiyolojik ajan olmaktan ziyade, enfeksiyonla ilişkili ya da ilişkisiz tüm erken doğumlarda artan bir son nokta belirteci olabilir. Bu da serum IL-6'nın bir erken doğum eylemi belirteci olarak kullanım alanını genişletebilir. Bu ikinci olasılığı destekleyen bir çalışmada pek çok proinflatuar sitokin ve kemokinin geninin, enfeksiyonla ilişkili erken doğumların yanı sıra enfeksiyon dışı erken doğumlarda ve hatta term doğumlarda da fetal membranlarda ve plasentada ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (43).

Daha önceki pek çok çalışma amniyotik sıvıdaki sitokin konsantrasyonlarına odaklanmıştır. Ancak amniosentez işlemi bir çok klinikte rutin olarak kullanılmaz. Servikovajinal yaymada IL-6 taranmasının daha az girişimsel ve daha güvenli olabileceği ileri sürülmüştür. Coleman ve ark. (73) yapmış oldukları bir çalışmada semptomatik gebelerde servikovajinal IL-6 konsantrasyonu ve 2-7 gün içerisinde doğurma ihtimalini tahmin etme açısından belirgin ve bağımsız bir ilişki mevcut olduğu tespit edilmiştir. Ancak servikovajinal sekresyonlarda IL-6 araştırması için gerekli spekulum muayenesi bizim çalışma grubumuzdaki

pek çok hasta tarafından kabul görmemektedir ve tek kan alımıyla serumda tüm bu belirteçlerin bakılabilmesi hasta tarafından en çok kabul gören yöntem olarak izlenmiştir ve testlere hasta uyumu açısından bir avantajdır.

Harold Leitich ve ark.'nın (72) yaptıkları bir meta-analizde, 37 hafta öncesi amnion zarı intakt olan erken doğum eylemi bulgularıyla gelen hastalarda, klinik kriterler ya da gram boyama kullanılarak tanısı konmuş bakteriyel vajinozisin ilişkisi değerlendirilmiştir. Sonucunda bakteriyel vajinozis ile 37. hafta öncesinde erken doğum riski arasında 2 kat artmış bir ilişki saptanmıştır. Erken gebelikteki bakteriyel vajinozisin geç gebelikteki bakteriyel vajinozisten daha ciddi bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır. 16 hafta öncesinde bakteriyel vajinozis için 7 kat artmış risk varken 20 hafta öncesinde risk 4 kat artmış olarak bulunmuş. Bu meta-analizde 32-34 hafta öncesi erken doğum eylemi ile bakteriyel vajinozis arasında ilişki bulunmamıştır. Sonuçlar, gebeliğin erken döneminde başlayan kronik bir enfeksiyon teorisini desteklese de, bakteriyel vajinozisi tarama ve tedavi etme stratejileri konusu tartışmalıdır (72).

US'de, İskandinavya'da, Endonezya'da, UK'da yapılan vaka kontrol ve geniş kohort tipindeki en az 9 çalışmada bakteriyel vajinozisin erken doğum eylemi ile ilişkisi bulunmuştur (Olasılıklar oranı (Odds ratio) (OR) = 1.8 - 2.7). Bu çalışmalardan birinde bakteriyel vajinozisin, erken doğum (OR=6.9, % 95 Güven aralığı (GA) =2.5-18.8) ve preterm prematür membran yırtılması (OR=7.3,%95 GA =1.8-29.4) riskini artırdığı bulunmuştur (71).

Ancak bakteriyel vajinozis tanısında Gardnerella Vajinalis kültürü, klinik kriterler ve vajinal sekresyonların gram ile boyanması gibi farklı yöntemlerin kullanılmış olması çalışmaların değerlendirilmesini ve ortak bir sonuca varılmasını güçleştirmektedir. Gerçekten de, bizim çalışmamızda klinik kriterler kullanılarak erken doğum grubunda %90, kontrol grubunda %96 vajinal enfeksiyon tanısı konan hastaların gram boyama ve kültür ile erken doğum grubunda %10, kontrol grubunda ise %7.8'inde enfeksiyon bulunmuştur. Her ne kadar literatürde klinik bulgularla enfeksiyon tanısı

konulabilceği belirtilse de, bu veriler klinik bulgularla enfeksiyon süphesi doğduğunda bunun mutlaka gram boyama ile teyit edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız testlerden CRH, erken doğum eylemi grubunda ve kontrol grubunda farklı bulunmadı (erken doğum grubunda 1355.81 ± 787.48 iken kontrol grubunda 1451.06 ± 616.34 , $p=0.59$) CRH değerleri bir haftadan önce doğum yapan grupta ise, 1 haftadan sonra doğum yapan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (1546.8 ± 1095.26 e karşı 1240.04 ± 529.28 , $p=0.293$). Literatürde CRH artışı, erken doğumla ilişkili bulunmuştur ve uterusun aşırı gerildiği durumlarda, maternal ve fetal strese, plasental dolaşımın bozulduğu, normal maternal-fetal hipotalamo-pitüiter aksın prematür olarak aktive olduğu hallerde artabileceği ileri sürülmüştür. Korebrits ve ark.'nın (23) yaptıkları bir çalışmada normal gebelere göre erken doğum eylemi olan gebelerde plazma CRH seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ancak bir subgroup olarak erken doğum eylemi olan ve beraberinde enfeksiyonu bulunan grupta CRH seviyeleri aynı haftadaki normal gebeden yüksek bulunmamıştır. Bu çalışmada ilginç olarak, erken doğum eylemi riski taşıyan gebelerde de plazma CRH seviyeleri klinik olarak erken doğum eylemi oluşmadan önce yüksek bulunmuştur. Erken doğum eylemi tedavi edilip uterus kontraksiyonları durdurulsa bile plazma CRH seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır. Erickson ve ark.'nın (80) yaptıkları bir çalışmada 2927 hasta değerlendirmeye alınmış. Bu çalışmada CRH ve kortizolün artması erken doğum eylemi ve doğum ile ilişkili bulunmuştur. Erken dönem CRH seviyeleri erken doğum için belirleyici bulunmazken, 27-37 hafta arasındaki daha geç dönemde belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Serbest CRH seviyeleri 27-37 haftada total CRH'dan daha belirleyicidir.

Bizim çalışma grubumuzdaki gebelerde gerekli etiyolojik faktörlerin olmaması serum CRH'nın kontrol grubundan farksız çıkmasına neden olmuş olabilir. Buna karşın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da 1 haftadan daha önce doğum yapan grupta, 1 haftadan daha uzun sürede

doğum yapan gruba göre daha yüksek bulunmuş olması gerçek erken doğum eyleminde belirteç olarak kullanılabileceği olasılığını düşündürmektedir ve daha geniş serilerde çalışılmasının uygun olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada erken doğum ile ilişkisi araştırılan diğer bir biyokimyasal belirteç ICAM-1 idi. Son yıllarda termde servikal dilatasyonun inflamatuvar bir reaksiyonla benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Doğumun inflamatuvar bir reaksiyonla gerçekleştiği düşünülerek, interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1)'in servikal dilatasyona ve travaya etkisi araştırılmıştır. Doğumun aktif fazında, ICAM-1 konsantrasyonlarının, latent faza göre artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, ICAM-1 konsantrasyonu travay süresi ile de bağlantılı bulunmuştur. 12-24 saatten uzun travaylarda pik yaptığı gözlenmiş, median konsantrasyonlar 6-12 saatten sonrası (4.8 ng/mg TP) ve 12-24 saatten sonrası (5.9 ng /mg TP) için 6 saatten kısa olanlardan (2.5 ng/mg TP) anlamlı derecede fazla bulunmuştur (42).

ICAM-1'in koriodesidual bölgedeki düzeyi ile erken doğum eylemi ve erken doğum arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik bir çalışmada, ICAM-1 mRNA düzeylerine term ve erken doğumlarda bakılmış ve elektif sezeryana göre erken doğumda 4.8 ve termde spontan travay sonrası vajinal doğumda 3.8 kat yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ICAM-1'in insan koriodesiduasında eksprese olduğu ve bunun erken doğumda artış özellikle artmış lökosit infiltrasyonu ile birlikte gösterdiği ileri sürülmüştür (46). Ayrıca, erken doğum eyleminde de aynı termde olduğu gibi alt uterin segmentte adezyon moleküllerinde artışın lökosit ekstravazasyonu için önemli olduğunu doğrulamıştır (44). Bir başka çalışmada, ICAM-1 konsantrasyonlarının normal term veya enfeksiyon olmayan erken doğum eyleminde etkilenmediği bulunmuştur (41). Koryoamniyonda serum ICAM-1 konsantrasyonlarının artmasının, lokal bir enfeksiyon olan koryoamniyonda nötrofillerin enfeksiyon sahasına migrasyonunu sağladığı öne sürülmüştür. Spesifik adezyon molekülleri sayesinde lökositlerle endotel arasındaki bağlantı sağlandığı, spesifik adezyon moleküllerinin

lökosit ve endotel hücrelere bağlanarak bu hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda erken doğum eylemi grubunda, kontrol grubuna göre ICAM-1 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. (570.86 ± 191.70 'e karşı $553,32 \pm 227.33$, $p=0.74$) Olgu sayısı arttırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmesi mümkün olabileceğinden bu yeni belirtecin daha geniş bir hasta grubunda yeniden çalışılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Ancak anlamlı bir fark bulunamamasının nedeni bizim çalışma grubumuzda intrauterin enfeksiyonun olmaması da olabilir. Daha önceki yapılan çalışmalar da ICAM-1'in erken doğum eylemi ile ilişkisi araştırılırken, ICAM-1'in servikovajinal sıvılardaki değerine bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ICAM-1, biyokimyasal bir markır olarak kanda araştırıldı. Yöntem farklılığı nedeniyle, ICAM-1 değerleri arasında fark bulunamamış olabilir.

Diğer bir erken doğum belirteci olarak araştırılan homosisteinin, ablasyo plasenta ve intrauterin gelişme geriliği gibi maternal ve fetal komplikasyonlarda yükseldiği bulunmuştur. Serum ve plazmada artmış total homosistein konsantrasyonları vasküler hastalıklar için kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörüdür. 1992-1993 yılları arasında Norveç'te yapılan Hordaland homosistein çalışmasında plasma total homosistein düzeyleri ile önceki gebeliklere ait komplikasyonlar arasında ciddi ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek homosistein düzeyi ile düşük doğum ağırlığı, erken doğum, rekürren abortus, preeklampsi, ablasyo plasenta ve NTD (nöral tüp defekti) arasında ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca, homosistein konsantrasyonlarını belirleyen ana faktörün düşük folat alımı, sigara ve kahve içimi olduğu gösterilmiştir (55). Ancak literatürde homosisteinin erken doğumlarda bir belirteç olarak kullanımı ile ilgili fazla çalışma yoktur. Homosisteinin myometriyumun spontan kontraktilitesi üzerindeki etkisi in vitro olarak incelenmiş, homosisteinin izole insan myometriyumunda doza bağımlı olarak spontan kontraksiyonu artırdığı bulunmuştur (47). Okatani ve ark. (84), $100 \mu\text{m}$. homosisteinin eksternal

kalsiyuma karşı kontraktıl cevabı artırdığını göstermiştir. Aynı çalışmada homosistein KCL aracılığıyla, vazokonstriksiyonu artırdığı öne sürülmüştür. Bunu kalsiyum kanallarını aktive ederek intrasitoplazmik kalsiyumu artırma yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Düz kasta homosistein kalsiyum seviyelerini etkiler (85). Ayrıca, homosisteinin rat myometriyumunda spontan travayı artırır (86). Homosistein başka mekanizmalarla da uterusu kontraksiyonlara duyarlı hale getirir. Bunun yanı sıra, hiperhomosisteinemi myometriyumda üretilen güçlü bir kas gevşeticisi olan NO sentezini azaltır (81).

Artmış plasma total homosistein düzeyi, folat durumunu gösteren duyarlı bir belirteç olmasına rağmen başka gıdalar ve hatta gıda dışı maddeler de plasma total homosistein düzeyini düzenler. Egzersiz yapılması ve kardiyovasküler risk profilleri (kan basıncı ve total kolesterol) homosistein için önemli belirleyici faktörlerdendir (55).

Hiperhomosisteineminin folat yetmezliğine bağlı ya da genetik olabileceği ileri sürülmüştür. Diyetin prekonsepsiyonel dönemde veya gebeliğin ilk yarısında, folik asitle desteklenmesinin doğum ağırlığını arttırabileceği ve erken doğum eylemi insidansını bir miktar azaltabileceği belirtilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda ilginç olarak, serum homosistein düzeyleri, beklenenin aksine kontrol grubunda erken doğum grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (5.02 ± 2.47 'e karşı 6.50 ± 3 , $p = 0.039$). Aynı şekilde bir haftadan önce doğum yapan grupta, 1 haftadan sonra doğum yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da homosistein düzeyleri daha düşük bulunmuştur (5.6 ± 2.76 'e karşı 4.06 ± 1.59 , $p = 0.090$). Kontrol grubunda yüksek homosistein düzeylerini açıklayacak, preeklampsi, hipertansiyon, sigara ve kahve tüketimi ve gösterilmiş folat eksikliği gibi bir faktör söz konusu değildi. Bu nedenle, herhangi bir fizyopatolojik açıklaması olmasa dahi, erken doğum grubunda düşük homosistein düzeylerinin bir serum belirteci olabileceğini, bu bulgunun başka çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda klinik bulgu olarak araştırılan servikal açıklık, silinme ve bishop skoru ve servikal uzunluk ölçümü erken doğumu belirlemede etkin bulunmuştur. Normal bir gebelik boyunca uterin aktivite mevcuttur. 20. haftadan önce son derece düşük olan uterin aktivite, terme doğru giderek artar. Yüksek riskli gruptaki kadınlarda yapılan çalışmalarda, evde uterin aktivite monitorizasyonunda, doğumun başlamasından 24-48 saat önce uterin aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Kontraksiyon sıklığı genellikle erken doğumda ilk semptomdur. Sıklıkla kullanılan eşik değer olan saatte 4 veya daha fazla kontraksiyon dikkate alındığında, dilatasyonu 3 cm'in altında olan kadınlar için 7-14 gün içinde doğumun gerçekleşmesi riskini belirleme açısından sensitivite %50-60'dır. Uterin aktivite monitorizasyonu diğer tarama testleri ile karşılaştırıldığında çok etkin görülmemektedir. Yeni yapılan bir çalışmada, evde uterin aktivite monitorizasyonu, servikovajinal sıvılarda fibronektin bakılması, Bishop Skoru ve 22-24. haftada servikal uzunluk ölçümü ile karşılaştırılmış ve 27-28. haftada doğum açısından bütün testler eşit bulunurken, 31-32. haftada Bishop Skoru ve servikal ölçüm daha üstün bulunmuştur (76,77).

Transvajinal serviks uzunluk ölçümü ile ilgili çalışmalar çalışılan hasta grubuna göre (semptomatik ve asemptomatik) ve çalışmanın amacına göre (semptomlarla gelen hastada erken doğumun tanısını koyma ya da asemptomatik grupta erken doğumun önceden belirlenmesi için tarama amaçlı) değişik eşik değerler göstermektedir. Servikal efasman yavaş geliştiğinden, 20 mm altındaki bir serviks ölçümü her zaman erken doğuma işaret etmezken, 30 mm'nin üzerindeki bir ölçüm erken doğumu ekarte edebilir. Ölçüm yapılan grubun yüksek ya da düşük riskli olmasına, erken doğum açısından seçilen gebelik haftasına (32-35-37 vb.), o toplumdaki erken doğum prevalansına ve seçilen eşik değere göre belirleyicilik değeri değişir (78). Diğer bir deyişle, yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle erken doğum tanısı koydurmaktan çok ekarte etmekte kullanılarak gereksiz tokoliz ve hospitalizasyonları önleyebilir.

Gebelik esnasında serviksin dijital muayanesinin kısıtlamaları olduğu ve objektif olmadığı öne sürülmüştür. Buna karşın ultrasonografi ile serviks

ölçümünün noninvaziv ve daha objektif bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (79).

22-24 hafta arasında servikal uzunluk ölçümünün, erken doğum eylemini tahmin etmede, evde uterin aktivite ölçümü, servikovajinal yaymada fetal fibronektin ölçümü, Bishop Skoruna oranla daha iyi sonuç verdiği gözlenmiş, 27-28 haftalar arasında hiçbir testin diğerine üstünlüğü bulunamamıştır. 31-32. haftada servikal uzunluk ve Bishop Skorunun, kontraksiyon sıklığından daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir (77).

Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre, erken doğum grubunda ortalama serviks boyu kısalmıştı (37 ± 4.21 ' e karşı 25.54 ± 7.40 , $p=0,001$). Bir haftadan önce doğum yapan grupta ise ortalama serviks boyu, bir haftadan sonra doğum yapan gruba göre daha kısaydı (27.5 ± 7.11 ' e karşı 22 ± 6.84 , $p=0.046$).

Erken doğum grubunda anlamlı olarak farklı çıkan testler için uygulanan ROC eğrisinde, 7 gün içerisinde erken doğumu belirleme açısından bishop skorunun ve IL-6'nın serviks uzunluğuna göre daha değerli olduğu bulunmuştur. Bishop Skoru için en iyi eşik değer 4.5, IL-6 içinse 39,5 pg/ml olarak saptandı. Bir haftadan geç doğurma olasılığını belirleme açısından ise serviks boyu, IL-6 ve bishop skoruna göre daha değerli bulundu. En iyi eşik değer 21 mm olup bu değer için sensitivite %80, spesifite %55 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar mevcut literatür ile uyumludur ve serviks ölçümünün negatif prediktif değerini desteklemektedir.

VI. SONUÇ

Erken doğumun farklı nedenlerle ortaya çıkan bir sendrom olduğu düşünöldüğünde, değişik nedenlere yönelik farklı testlerin kullanılması “gerçek” erken doğumun belirlenerek, gereken tedavilerin yapılmasını, aynı zamanda “gerçek olmayan” yalancı erken doğumun belirlenerek, bu grupta gereksiz tedavinin masrafı ve yan etkilerinden hastanın korunmasını sağlayabilir.

Gerçek erken doğum eylemini belirlemek açısından en etkili testler bishop skoru ve anne kanında IL-6 düzeyleridir. Gerçek olmayan erken doğum eylemini belirleme açısından ise serviks uzunluğu en iyi yöntemdir. CRH, ICAM-1 ve homosisteinin anne kanındaki düzeyleri ile ilgili olarak ise, daha çok sayıda, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Erken doğum temel bir obstetrik problem olup, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır. Erken doğum eylemi bulguları ile gelen hastaların bir kısmı tokolitik ilaç tedavisi alarak ya da ilaç tedavisi almaksızın 37. haftayı tamamlayarak erken doğurmamaktadırlar. Erken doğum eylemi ile gelen hastaların hangilerinin gerçekten erken doğum yapacağı bilinmemektedir. Bu nedenle erken doğum patofizyolojisine yönelik araştırmalar yapılmış ve sonuçta erken doğum etiolojisinin multifaktöryel olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan en önemli iki faktörden birisi akut inflamasyon diğeri ise plasental iskemi sonucunda maternal-fetal-hipotalamo-pituiter-adrenal aksın(HPA) prematür aktivasyonudur.

Erken doğumun etiolojisindeki faktörle ilişkili olarak maternal kanda artabilecek pek çok biyokimyasal belirteç araştırılmıştır. Erken doğumun tanısını koymada tek başına bir test yeterli olmayabilir. Amaç, çoklu test olarak, maternal serumda CRH, IL-6, ICAM-1, homosistein, bishop skoru ve serviks ölçümü bakılarak gerçek erken doğum eylemini belirleyebilme ihtimalini araştırmaktır.

Biz çalışmamızda, erken doğum eylemi belirtileri ile başvuran 37 haftadan küçük 32 hasta ile, 37 haftadan küçük 24 haftadan büyük 30 hastayı incelemeye aldık. Tüm gebelerde kontraksiyon varlığı elle takip ya da nonstres test ile doğrulandı. Servikal dilatasyon ve silinme vajinal muayene ile saptandı. Bishop skorlama sistemine göre skorlama ve ultrasonografi ile serviks ölçümleri yapıldı. Erken doğum eyleminin enfeksiyonla ilişkili olabileceği düşünülerek, steril spekulum ile akıntı özelliği değerlendirildi. Gram boyama ve kültür için örnek alındı. Tüm gebelerden serumda IL-6, homosistein, ICAM-1 ve CRH çalışılmak üzere kan alındı.

Her iki grubun yaşları, gebelik haftaları, ve vücut kitle indeksleri (VKI) benzerdi. Gruplar arasında dilatasyon, silinme, bishop skoru, serviks uzunluğu açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi. Biyokimyasal veriler açısından IL-6 ve homosistein iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. CRH ve ICAM-1 düzeylerinde ise anlamlı farklılık yoktu.

Spekulum ile muayene olmayı kabul eden erken doğum grubundaki 20 hastanın 18'inde (%90), kontrol grubundaki 28 hastanın 27'sinde(%96,43) klinik olarak enfeksiyon saptandı. Mikrobiyolojik olarak yapılan değerlendirmede ise erken doğum eylem grubundan 2 (%10), kontrol grubunda ise 2(%7.14) hastada bakteriyel vajinozis izlendi.

Erken doğum yapan hastalardan, bir hafta içinde doğum yapan ve yapmayanlar arasında klinik ve biyokimyasal bulgular karşılaştırıldı. Maternal özellikler iki grupta da benzerdi. Serviks ile ilgili değişimler bir haftadan önce doğum yapan grupta anlamlı ölçüde fazla bulundu. Biyokimyasal değerler açısından IL-6 bir haftadan önce doğum yapan grupta anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Homosistein, ICAM-1 ve CRH değerleri iki grupta da anlamlı farklılık göstermiyordu.

Bizim çalışmamızda bir hafta içerisinde erken doğumu belirleme açısından serviks uzunluğuna göre bishop skoru ve IL-6 daha değerli iken, bir haftadan geç doğurma olasılığını belirleme açısından ise serviks boyu daha değerli bulunmuştur. En iyi eşik değer 1 haftadan önce doğum riski açısından bishop skoru için 4.5, IL-6 için ise 39,5 pg/ml olarak hesaplanırken, 1 haftadan önce doğurmama açısından serviks boyu için 21 mm olarak belirlendi.

Erken doğum etiolojisindeki heterojenite ile ilişkili olarak, bakılacak çoklu belirteçler ile zamanın da tanı konularak tedavi başlanması sağlanacak veya yalancı eylem belirlenerek, gereksiz tedavi masrafı ve yan etkiler önlenebilecektir.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

SUMMARY

THE PLACE OF MULTIPLE MARKERS IN THE DETECTION OF PRETERM DELIVERY

Preterm birth, as a basic obstetric problem, is described as the birth before 37th weeks of gestation. Some patients consulting with preterm labor symptoms receiving tocolytic drug therapy or no drug therapy do not give preterm birth. Among the patients attending with preterm labor which really will give preterm birth is unknown. Therefore researches are made to enlighten the patho-physiology and concluded that the etiology of preterm birth is multifactorial. Two of the most important factors are acute inflammation and premature activation of maternal-fetal-hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) after placental ischemia.

Many biochemical identifiers that may increase in the maternal blood dealing with the preterm birth etiologic factors are investigated. Only one test may not be adequate for preterm birth diagnosis. In this research, it is aimed to investigate the possibility of the determination of preterm birth by using cervical measurement, bishop score, CRH, IL-6, ICAM-1 and homosystein levels in maternal serum.

In our study, among the patients attending with preterm labor symptoms we observed randomly selected 32 pregnant less than 37th week and 30 pregnant less than 37th week and over 24th week. Contraction is confirmed with either manually or using non stress test at every pregnant. Cervical dilatation and effacement determined with vajinal examination. Bishop scoring system is used for scoring and ultrasound graph for cervical measurements. In case of the probability of the relation between preterm labor activity and infection flux specialty is estimated with

sterile speculum. Specimens are taken for culture tests. IL-6, ICAM-1 and homosystein are investigated in maternal serum.

Patients of the both groups had similar average age, pregnancy week and body mass index (BMI). Statistically significant difference is observed in Bishop scoring, cervical dilatation, effacement and length ($p=0.001$). Biochemical data of IL-6 and homosystein were significantly different while CRH and ICAM-1 levels were not.

Infection was detected in 18 (%90) patients out of 20 women of the preterm risk group who agreed with speculum examination and in 27 (%96.43) patients out of 28 women of the control group. On microbiological examination bacterial vaginosis was detected in 2 (%10) patients out of the preterm risk group, change in vajinal flora in 3 (%15), and normal flora in 15 (%75) patients. In the control group 2 (%7.14) patients had bacterial vaginosis, 4 (%14.28) had change in vajinal flora and 22 (%78.57) had normal flora.

Clinical and biochemical markers were compared between patients who gave birth within one week and who did not. Maternal characteristics were similar. Change in servical length was significantly greater in the patients who gave birth within one week. As biochemical markers IL-6 was significantly greater in the patients who gave birth within one week ($p=0.034$). Homocystein, ICAM-1 and CRH values were similar in both groups.

In this study Bishop Score and IL-6 were more significant in determining preterm birth within week than servical length. In determining preterm birth after one week servical length was more valuable. For Bishop Score and IL-6 threshold value was found as 4.5 and 39, 5 pg/ml, respectively. The threshold value for servical length was found as 21mm.

Keeping in mind the heterogenous ethiology of preterm birth checking multipl markers will help us to diagnose preterm birth and to discriminate pseudo preterm birth and thus prevent unnecessary interventions.

IX. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HPA	Hipotalamo-Pituiter Adrenal Aks
CRH	Kortikotropin Releasing Hormon
IL-6	Interlökin- 6
ICAM-1	Interselüler Adezyon Molekülü1
IVF	Invitro Fertilizasyon
PTHrP	Paratiroid Hormon ile ilişkili Peptit
CAP	Contraction Associated Protein
COX2	Siklooksijenaz 2
PG F2α	Prostaglandin F2 alfa
PGE2	Prostaglandin E2
11β-HSD	11Beta Hidroksisteroiddehidrojenaz
DHEA	Dehidroksiepiandrostenodion
Gi	G inhibitör
Gs	G stimülatör
Ca⁺²	Kalsiyum
CAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
Gαs	G alfa Stimülatör
CRH-BP	Kortikotropin Releasing Hormon Bağlayıcı Protein
TNFα	Tümör Nekroz Faktör Alfa
IL-1β	Interlökin 1 Beta
IL-10	Interlökin 10
IL-8	Interlökin 8
PAF	Trombosit Aktive edici Faktör
PGHS P2	Prostaglandin Sentataz
PGDH	15 Hidroksi Prostaglandin Dehidrojenaz
MMPS	Matriks Metalloproteinaz
CRP	C Reaktif Protein

ELAM-1	Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü 1
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
PECAM-1	Trombosit Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü 1
IUGR	Intrauterin Gelişme Geriliği
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NO	Nitrik oksit
H2O2	Hidrojen Peroksit
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
EMR	Erken Membran Ruptürü
aa	Aminoasit
PPROM	Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü
mRNA	Massenger Ribonükleikasit
NTD	Nöral Tüp Defekti
KCL	Potasyum Klorür
VKI	Vücut Kitle İndeksi

X. KAYNAKLAR

1. Iams JD: Preterm Birth. In: Gabbe SG, Niebly RC, Simpson RJ (Eds.). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1996:723-820.
2. Mc Donald HM, O'lughlin JA, Jolley P, Vigneswaren R, Mac Donald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet and Gynaecol*, 1992;99;190-196
3. John R.G.Challis, Deborah M. Sloboda, Nadia Alfaidy, Steven J. Leye, William Gibb, Fal A. Patel, Wendy L. Whittle and John P. Newnham. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. 2002 society for reproduction and fertility 1470-1626/2002
4. Morken NH, Kalen K, Hagber H., Jacobsson B. Preterm birth in Sweden 1973-2001: rate, subgroups and effect af changing patterns in multiple births, maternal age and smoking. *Acta obset Gynecol Scand* 2004. In pres.
5. Goldenberg RL, Rouse DJ, Prevention of premature birth *N. Engl J Med* 1998; 339:313-320.
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. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudnell JM: Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. *Br Med J*1976;2:965-970
8. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M: A United states national reference for fetal growth.*Obstet Gynecol* 87:163, 1996
9. Şener T: Preterm Eylem ve Doğum. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (Editörler). *Temel*

Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi., 1996:1465-1480.

10. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-95.
11. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:562-7
12. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ. Preterm Birth. In *Williams Obstetrics*. 1997-:797-826
13. Özgüven FT. Amnion Sıvı Dinamiği ve Patolojileri. In Kişnişi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996:1505-14
14. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Cooper RL. The Preterm Prediction Study: The Value of New vs Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Births. *Am J Pub H* 1998;88:233-38
15. Creasy KR: Preterm Labor And Delivery. In: Creasy RK, Resnik R. (Eds.) *Maternal Fetal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1994;33:494-520
16. Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides KH. Infection: amniorexis, preterm delivery, neonatal sepsis. In: Nicolaides KH, edd. *Preterm prelabour amniorrhesis*. Newyork-London: The Parthenon Publishing Group, 1996:51-74.
17. Honest H, Bachman LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth- a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(4):343-59.
18. Schoonmaker JN, Lawellin DW, Lunt B, McGregor JA: Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. *Obstet Gynecol* 1989;74:590-597

19. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer, Ernest JM, Moore ML: The prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1231-1239
20. Holzman C, DVM, MPH, PhD, Jeton J, MB, PhD, Theresa Siler-Khodr, PhD, Rachel Fishel, MB, PhD, And Tanya Rip. Second Trimester Corticotropin-Releasing Hormone Levels in Relation to Preterm Delivery and Ethnicity. *Obstet Gynecol* 2001;97:657-63. 2001 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.
21. Dimitris K Grammatopoulos, Edward W Hillhouse: Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet* 1999;354:1546-49
22. Gravett MG, Witkin SS, Haluksa GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1660-7.
23. Korebrits C, Ramirez M. M., Watson L, Brinkman E, Bocking A.D, and J.R.G.Challis. Maternal Corticotropin-Releasing Hormone is Increased with Impending Preterm Birth *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Copyright 1998 by The Endocrine Society Vol.83, No.5 Printed in U.S.A
24. Copper RL, Goldenberg RL, Elder N, Swain M, Norman G, Ramsey R. The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty –five weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1286-92.
25. Behan DP, Linton EA, Lowry PJ. Isolation of the human plasma corticotropin-releasing factor-binding protein. *Endocrinol* 1989;122;23-31
26. Wallace EM, Baker LS. Effects of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance, *Lancet* 1999;353:1404-07
27. Linton EA, Wolfe CD, Behan DP, Lowery PJ. 1988 A specific carrier substance for human corticotropin-releasing factor in late

- gestational maternal plasma which could mask the ACTH-releasing activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 28:315-324.
28. Orth DN, Mount CD. 1987 Specific high affinity binding protein for human corticotropin releasing hormone in normal human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 143:411-417
 29. Linton EA, Perkins AV, Woods RG, et al. Corticotropin releasing hormone – binding protein (CRHBP) : plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 76: 260-62
 30. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:413-417
 31. Sibai B, Meis PJ, Klebanoff M, Dombrowski MP, Weiner SJ, Moawad AH, Northen A, Iams JD, Varner MW, Caritis SN, O'Sullivan MJ, Miodovnik M, Leveno KJ, Conway D, Wapner RJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM Jr, Peaceman AM, Gabbe S; Plasma CRH measurement at 16 to 20 weeks' gestation does not predict preterm delivery in women at high-risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1181-6.
 32. Cox SM, Bohman VR, Sherman ML, Leveno KJ; Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 174:206, 1996a
 33. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL: Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm labor and birth. *Prenat Neonat MED* 3:86, 1998
 34. Schwarz BE, Schultz FM, MacDonald PC, Johnston JM: Initiation of human parturition, IV. Demonstration of phospholipase A2 in the lysosomes of human fetal membranes . *Am J Obstet Gynecol* 125:1089, 1976
 35. Narahara H, Johnson JM: Effect of endotoxins and cytokines on the secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol* 169:531, 1993

36. Hoffman DR, Romero R, Johnston JM. Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; Feb; 162(2):525-8
37. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1984;148;739
38. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T and Kalache K Infection and prematurity and the role of preventive strategies *Semin Neonatol* 2002; 7: 259-274
39. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol*, 2001;25(5):295-309
40. Hagberg H ve ark. Role of cytokines in preterm labour and brain injury *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*
41. Steinborn A., PhD, Sohn C, Md, Scharf A, Md, Fani Geka, Md, Susanne Heger, and Manfred Kaufmann, Md Serum Intercellular Adhesion Molecule-1 Levels and Histologic Chorioamnionitis From the Department of Obstetrics and Gynecology Vol. 95, NO.5, PART 1, MAY 2000.
42. Winkler M Role of cytokines and other inflammatory mediators *BJOG: and International Journal of Obstetrics and Gynaecology* April 2003, Vol. 10 (Suppl 20). Pp. 118-123
43. Keelan J.A, Blumenstein M, Helliwell R.J.A, Sato T.A, Marvin K.W and M. D. Mitchell Cytokines, Prostaglandins and Parturition-A Review *Placenta* (2003), 24, Supplement A, Trophoblast Research, Vol.17, S33-S46
44. Fischer D.-C., Winkler M, Ruck P: Localization and quantification of adhesion molecule expression in the lower uterine segment during premature labor :*J. Perinat.Med.* 29 (2001) 497-505
45. Keith W. Marvin, Jeffrey A. Keelan, Matthew A.G. Coleman, Lesley M.E. Mc Cowan, REN LI Zhou, and Murray D. Mitchell Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Cervicovaginal Fluid of women

- Presenting with Preterm Labor: Predictive Value for Preterm Delivery American Journal of Reproductive Immunology AJRI 2000; 43:264-271
46. Marvin K. W., Keelan J. A., Sato T. A., Coleman M. A.G., Lessley M.E. Mc Cowan and Murray D. Mitchell, Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in choriodecidua with labour and delivery at term and preterm *Reprod . Fertil. Dev.*, 1999, 11, 255-262
 47. Ayar A, Celik H, Ozcelik O, and Kelestimur H. from the Departments of Pharmacology, Obstetrics and Gynecology, and Physiology, Faculty of Medicine, Firat Universit, Elazig, Turkey. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women.
 48. Perna Af, Castaldo P, Ingrosso D, SantaNG de. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful remic toxin. *Journal of Nephrology* 1999;12:230-40
 49. Frantzen F, Faren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311-6
 50. Kim MH, Kim E, Passen EL. Cortisol and estradiol: non genetic factors for hyperhomocysinemia. *Metabolism* 1997 ; 46: 247-9
 51. Greer IA . Thrombophilia: implications for pregnancy outcome . *Thrombosis Research* 2003; 109 :73-81
 52. Rodgers GM, Conn Mt. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
 53. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth uscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proceedings National Academy of Science* 1994;91:6369-73
 54. Scholl TO, Johnson WG Folicasid: influence on the outcam of pregnancy. *Am.J.Clinical nutr.* 2000;71(Suppl):1295 S.-303 S.)

55. Vollset S. E, Refsum H, Lorentz M Irgens, Emblem B. M, Aage, Tverdal, Hakon K Gjessing, Anne Lise Bjorke Monsen and Per Magne Ueland. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 71, No.4, 962-968. April 2000
56. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Seguin L, McNamara H, Dassa C, Platt RW, Chen MF, Gauthier H, Genest J, Kahn S, Libman M, Rozen R, Masse A, Miner L, Asselin G, Benjamin A, Klein J, Koren G., Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15 Suppl 2:104-23.
57. Creasy RK, Katz M, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 1980;55:692-694
58. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1992; Oct; 80 (4); 630-4
59. Iams JD. Prediction and Early Detection of Preterm Labor High risk pregnancy series: An Expert's View. *Obstetrics&Gynecology*, Vol. 101, No.2, February 2003, 402-411
60. Guzman ER, Walters C, Anath CV et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth high risk singleton gestations. *Ultrasound obstet gynecol*. 2001;18:204-10.
61. Guzman ER, Vintzileos AM, McLean DA et al. The natural history of a positive response to transfundal pressure in woman at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 634-8.
62. McDonald R, Simit P, Vyas S. Cervical Incompetence: The use of transvaginal sonography to provide an objective diagnosis. *Ultrasound obstet gynecol* 2001; 18: 211-6.
63. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 40-6.

64. Paraskos J, Waxman M, Johnson F, Teteris J, Iams JD. Ultrasound assessment of cervical length in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 2):364.
65. Murakawa H, Utumi T, Hasagawa I et al. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet gynecol* 1993;82:829-32.
66. Imreis HM, Albert TA, 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* 1997;177:1149-55.
67. Amon E, Petrie RH, Role of ultrasonography in the management of preterm labor. Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S. *Ultrasound in Obstetrics And Gynecology Boston: Little, Brown and Company; 1993:1467-77.*
68. Casey ML, Mc Donald P.C, *Endocrinology of Preterm Birth Clin Obstet Gynecol*, 1984; 27: 562-71.
69. Hawrilyshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S, Polar A, Papsin FR, *Premature Rupture of Membranes: The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. AM J Obstet Gynecol*, 1983;147:240-6.
70. Leitich H et. al: *Secondary predictors of preterm labour; BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology Vol. 112, Supplement 1, pp.48-50.*
71. Kart C, Yılmaz B, Kelekçi S, Güven S, Kaya E *Bakteriyel Vajinozis, Gynecol Obstet Neonatal* 2004,1: 81-90.
72. Leitich H et al, *Bacterial vaginosis as risk factor for preterm delivery A meta analysis, Obstetrics and Gynecology vol 189 n.1: s.139-147.*
73. Coleman M.A.G, Jeffrey A. Keelan et al. *Predicting preterm delivery comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. European Journal of*

- Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology 95 (2001) 154-158.
74. Tebes CC, Lynch c, Sinnott J. The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labor. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11(2): 123-129.
 75. Lamont R. F, Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG:an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. April 2003, Vol. 110 (Suppl 20), pp. 71-75.
 76. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003; 1001:402-12.
 77. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad a, Sibai B, Caritis SN, Miodovnik M et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N engl J Med* 2002; 346: 250-5.
 78. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL, Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:687-704.
 79. Andersen HF, Nugent CE, Wauty SD, Hayashi RH. Prediction of risk of preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 177:723-30.
 80. Erickson K ve ark. Preterm Birth: Associated Neuroendocrine, Medical, and Behavioral risk Factors *The Journal of Clinical Endocrinology&Merabolism* Vol.86 No.6 2544-2552 (B7)
 81. Çelik H, Ayar A, Tug N Hyperhomocysteinemia may be a resistance factor in tocolytic treatment with mimetics. *Obstetrics and Gynecology Department Medical Hypotheses* (2003) 61(5-6), 580-582.
 82. Haram K ve ark. Preterm delivery: an overview *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003-82:687-704.
 83. Laham N, Rice GE, Bishop GJ, Hansen MB, Bendtzen K, Brennecke SP, Elevated plasma interleukin 6: A biochemical

marker of human preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 145-47.

84. Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R.J. Melatonin counteracts potentiation by homocysteine of KCl-induced vasoconstriction in human umbilical artery: relation to calcium influx. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 940-944.
85. Mujumdar V. S., Hayden M. R., Tyagi S.C. Homocyst(e)ine induces calcium second Messenger in vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2000; 183: 28-36.
86. Sidhu R., Singh M., Samir G., Carson R., J. L-cysteine and sodium hydrosulphide inhibit spontaneous contractility in isolated pregnant rat uterine strips in vitro. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88: 198-203.