

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

PRETERM DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE MATERNAL BOY
UZUNLUĞU VE MATERNAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Fahri Burçin FIRATLIGİL

Tbp. Kd. Ütđm.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA

2015

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

PRETERM DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE MATERNAL BOY
UZUNLUĞU VE MATERNAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Fahri Burçin FIRATLIGİL

Tbp. Kd. Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Askeri Tıp Fakültesi'nin

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı Programı

İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Kazım Emre KARAŞAHİN

Doç.J.Tbp.Kd.Alb.

ANKARA

2015

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“PRETERM DOĞUM ÖNGÖRÜSÜNDE MATERNAL BOY UZUNLUĞU VE MATERNAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI”

konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. J. Tbp. Kd. Alb. Kazım Emre KARAŞAHİN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Müfit Cemal YENEN (Bşk.)

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Anıl ONAN

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye : Doç. J. Tbp. Kd. Alb. Kazım Emre KARAŞAHİN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi

ONAY :

Tbp.Kd.Ütğm. Fahri Burçin FIRATLIGİL’ in 26 / 06 / 2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın/20.. gün ve nolu kürsü kurulu kararı gereğince yapılmıştır. Bu çalışma, preterm doğum öngörüsünde maternal boy uzunluğu ve maternal vücut kitle indeksinin rolünün araştırılması üzerine yapılmıştır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. uzmanlık öğrenciliği döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük emeği olan, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı Prof.Tbp.Kd.Alb. Müfit Cemal YENEN' e şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda engin bilgi ve deneyimini aktaran, her türlü konuda yol gösteren ve tez danışmanım değerli hocam, Doç.J.Tbp.Kd.Alb. Kazım Emre KARAŞAHİN'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca eğitim ve öğretim dönemim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen sayın hocalarım; (E)Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Ali ERGÜN, (E)Prof.Tbp.Kd.Alb. Namık Kemal DURU, Doç.J.Tbp.Kd.Alb. Murat DEDE, (E)Doç.Tbp.Alb.Sadettin GÜNGÖR, Doç.Tbp.Alb.S.Temel CEYHAN, Doç.Tbp.Yb. İbrahim ALANBAY, Doç.Tbp.Alb. Mutlu ERCAN, Yrd.Doç.Tbp.Kd.Bnb. Uğur KESKİN, Yrd.Doç.J.Tbp.Bnb. Mustafa ULUBAY ve Yrd.Doç.Tbp.Kd.Bnb. Ulaş FİDAN' a her türlü yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Tez konumun istatistik çalışmasında bana yardımlarını esirgemeyen Doç.Tbp.Yb.Türker TÜRKER' e yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı yakaladığım uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma ve yine yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden beri büyümemde ve yetişmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlıktan kaçınmadıkları için anneme, babama ve kardeşime;

Her anımda hep yanımda olan, benden sevgi, destek ve anlayışını esirgemeyen sevgili eşim Cansel'e;

Ve... ..hayatta ki en değerli varlığım, biricik, canım oğlum Mert Çağan'a sonsuz teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tbp.Kd.Ütğm. Fahri Burçin FIRATLIGİL



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, preterm doğum öngörüsünde maternal boy uzunluğu ve vücut kitle indeksinin rolünü ortaya koymaya amaçladık.

Materyal-Metod: GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde son 5 yılda (01 Ocak 2009 – 31 Aralık 2014) sezaryen ve/veya spontan vajinal doğum ile doğumunu gerçekleştirdiğimiz hastalar dahil edildi. Bu hastaların geriye dönük dosyalarının incelenmesi ile hastaların demografik verileri, doğum yaptıklarında ki gestasyonel haftaları ile birlikte çalışmanın temelini oluşturacak maternal boy uzunlukları ve vücut kitle indeksleri tek tek ele alınarak bunlardan preterm doğum yapanlar ile çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak ise yine retrospektif değerlendirme ile Naegele yöntemi ile belirlenen beklenen doğum tarihinden sonra doğum yapan hastalar seçildi. Her iki grubun, maternal boy uzunlukları ve vücut kitle indeksleri karşılaştırılarak alınan sonuçlara göre sensitivite, spesifite, en iyi kestirim noktası ve alıcı işletim karakteristiği analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada toplam 541 gebeden, 295'i preterm (çalışma grubu), 246'sı ise gün geçmesi (kontrol grubu) olarak doğum yaptı. Preterm doğuma etki eden değişkenlerden boy ve vücut kitle indeksi için sensitivite ve spesifite değerleri; boy değişkeninde 152,5 cm için spesifite 1,0; sensitivite 0,13 olup; vücut kitle indeksinde 21,3 kg/m² için spesifite 1,0; sensitivite 0,06 olarak bulundu. Preterm doğuma etki eden değişkenler alıcı işletim karakteristiği analizi ile değerlendirildiğinde; vücut kitle indeksi için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,763; maternal boy için AUC değeri 0,708 bulundu. Her bir değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda değerlendirdiğimiz her iki kriterde preterm doğum ayırım gücü açısından iyi bir değerlendirme kriteri olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Anne boy uzunluğu, Anne vücut kitle indeksi, Preterm doğum

ABSTRACT (İngilizce Özet)

Purpose: In this study, we aimed to investigate the roles of maternal height and body mass index on preterm delivery prediction.

Materials and Methods: Patients having either cesarean and/or normal delivery in GATA Gynecology and Obstetrics Department in the last 5 years (01 January 2009 – 31 December 2014), were included in the study. By retrospective study, demographic data, gestational weeks in the time of delivery and maternal height and body mass indexes which are the key elements of our study, were covered individually and a study group was formed with the ones having preterm delivery. For the control group, patients having delivery after the calculated expected delivery time with Naegele's method, were selected with retrospective examination. According to the results obtained by the comparison of maternal height and body mass indexes between these two groups, they were evaluated due to sensitivity, specificity, the best predictor point and receiver operating characteristic analysis. The results were analyzed regarding their significance $p < 0,05$.

Results: In the study, 295 patients out of 541 pregnant had delivery as preterm (study group), while 246 patients had delivery after the expected delivery time (control group). For height and body mass index variables that have impacts on preterm delivery, the sensitivity and specificity values; in height variable, for 152,5 cm, specificity was 1,0; sensitivity was 0,13; in body mass index, for 21,3 kg/m², specificity was 1,0; sensitivity was 0,06. When these variables having impacts on preterm delivery, were evaluated by receiver operating characteristic analysis; the value for the area under the curve (AUC) for body mass index was 0,763 and for maternal height AUC value was 0,708. Each value was found as statistically significant ($p < 0,001$).

Conclusion: Both criteria that we examined in our study, were determined as a good discriminatory power criterion for prediction of preterm birth.

Key words: Maternal body mass index, Maternal height, Preterm delivery

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
A.Tanım.....	3
B.Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
C.Kas Kasılmasının Moleküler Yapısı.....	13
D.Preterm Doğumu Başlatan Mekanizmalar.....	14
E.Preterm Doğum Semptomları.....	17
F.Preterm Doğumu Önleme Programları.....	18
G.Preterm Doğumun Önceden Belirlenmesi.....	19
1-Biyokimyasal parametreler.....	19
2-Klinik ve ultrasonografik parametreler.....	21
H.Preterm Doğum Eyleminin Tedavisi.....	27
3.MATERYAL- METOD.....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Batın cevresi
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AFP	: Alfa-feto protein
AUC	: Area under the curve (eğri altında kalan alan)
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
BPD	: Biparietal çap
CRL	: Baş-makat mesafesi
CRF	: Corticotropin releasing factor
CRP	: c reaktif protein
CSF	: Colony stimulating factors
DA	: Doğum ağırlığı
EMR	: Erken membran rüptürü
FDA	: Food and Drug Administration
FL	: Femur uzunluğu
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GBS	: Grup B streptokok
GH	: Gestasyonel hafta
HC	: Baş cevresi
HUAM	: Evde uterin aktivite takibi
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
MHZK	: Myozin hafif zincir kinaz
NPD	: Negatif prediktif değer
NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar drug
PAF	: Platelet activating factor
PG	: Prostaglandin
PPD	: Pozitif prediktif değer
pPROM	: Preterm premature ruptures of membranes
RDS	: Respiratuar distres sendromu
RI	: Rezistans indeksi
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği
RR	: Rölatif risk
SGA	: Gebelik yaşına göre düşük ağırlıklı
TNF	: Tumor necrosis factor
TPUSG	: Transperineal ultrasonografi
TVUSG	: Transvaginal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1 : Transvaginal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü.

Resim 2.2 : Servikal hunileşmenin ultrasonografik görünümü

Şekil 4.1 : Preterm doğuma etki eden faktörlerin ROC eğrisinde gösterilmesi



TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 2.1. Ultrasonografi ile yapılan gebelik haftası tayininin gestasyonel yaşa göre doğruluk oranı
- Tablo 2.2. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar
- Tablo 2.3. Tüm doğumların doğum ağırlığının (DA), gestasyonel hafta (GH), cinsiyet ve ölüm oranlarıyla ilişkisi
- Tablo 2.4. Preterm Eylem Nedenleri / Risk Faktörleri
- Tablo 2.5. Uterin anomalilerde, preterm doğum oranları
- Tablo 2.6. Preterm doğum eyleminin erken maternal belirtileri
- Tablo 2.7. Bishop skorlaması
- Tablo 2.8. Preterm eylemde uygun tedavi için hasta grupları
- Tablo 2.9. Tokolize başlama kriterleri
- Tablo 2.10. Tokoliz Kontrendikasyonları
- Tablo 4.1. Hasta Grupları
- Tablo 4.2. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında yaş ve doğum haftalarının karşılaştırılması
- Tablo 4.3. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında doğum sayıları, küretaj/abort sayısı ve preterm doğum öykülerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.4. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında boy ve VKİ'lerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.5. Hastaların ileri derece preterm – geç preterm subgruplarda yaş, boy ve VKİ'lerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.6. Hastaların ileri derecede preterm – geç preterm doğum gruplarında preterm doğum öykülerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.7. Preterm doğuma etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi
- Tablo 4.8. Preterm doğuma etki eden faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi
- Tablo 4.9. Boy ve VKİ değişkenleri kullanılarak preterm doğuma yönelik hesaplanan performans değerleri

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde, neonatal bakım ünitelerinde tıbbi ve teknolojik gelişmeler ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler sağlandı. Ancak tüm bu olumlu gelişmelere rağmen preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir. Preterm doğum tanım olarak, 37nci gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumlar olup, tüm gebeliklerin yaklaşık %5 ila 18'in de görülmektedir (1). ABD'de ise preterm doğum oranı yaklaşık %12 seviyelerindedir (2).

Preterm doğum günümüzde anomalisi olmayan fetusun geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Preterm doğum komplikasyonlarına ait en ciddi mortalite ve morbidite 34ncü gebelik haftasından önceki doğumlarda olduğu bildirilmiştir. Son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma görülmektedir. Bu durum yardımcı üreme teknikleri ile çoğul gebelik oranlarının artması ve obstetrik invazif yaklaşım veya girişimlerin sıklığında ki artmadan kaynaklanmaktadır (3). Doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve maturite arttıkça, neonatal yaşam beklentisi olasılığı artmaktadır (4).

Neonatal mortalite oranlarına baktığımızda, bunların %83'ünün 37nci gestasyonel haftadan önce doğan bebeklere ait olduğunu görmekteyiz (5,6). Bu nedenle preterm doğumları önceden belirlemek veya bunları önleyebilmek obstetriğin en önemli konularından biridir. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirleyerek preterm doğum tanısını önceden koymak ve önlemeye çalışmak en uygun yaklaşımdır.

Preterm doğum, spontan preterm eylem, erken membran rüptürü veya preeklampsi, eklampsi, IUGR veya plasenta previa gibi gebelik komplikasyonlarına bağlı gelişebilir (7). Preterm doğum tehdidi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar genellikle preterm doğumu önlemek amacıyla tokolitik ajan tedavisi alırlar. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar erteleyebildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin bir azalma yaratmadığını göstermiştir (8). Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, gebeliğin erken dönemlerinde veya gebelik öncesinde preterm doğum riski yüksek gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Erken doğum için risk teşkil eden hastaların önceden tespit edilip, bunlara verilecek eğitim ve gerektiğinde yapılacak

erken müdahaleler ile preterm doğumdan kaynaklanabilecek fetal morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlanabilecektir.

Obstetrisyenler, preterm doğuma sebep olan durumları bilmek ve preterm doğum öngürüsüne sahip olmak için uzun yıllar çalışmışlar ve çeşitli araştırmalar yapmışlardır. Bunun için basit pelvimetri kullanımından, serviksin dijital muayenesi ve serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesine kadar birçok faktör üzerinde çalışmışlardır (9,10).

Biz bu çalışma ile, preterm doğum için risk faktörü olarak düşündüğümüz maternal boy kısalığı ve maternal vücut kitle indeksi azalışının, preterm doğum ile ilişkisini ortaya koymaya çalışacağız.



2.GENEL BİLGİLER

A.TANIM:

Doğum eyleminin 36. gebelik haftası tamamlanmadan önce başlamasına erken doğum tehdidi (EDT), eylemin bebeğin doğumuyla sonuçlanmasına preterm (zamanından önce) doğum ya da erken doğum adı verilir. Zamanından önce doğan bebek prematüre (olgunlaşmamış) olarak adlandırılır. Erken doğum eylemi teşhisinde, 20 ile 37.gebelik haftaları arasında, on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç ile dört kez gelen ve en az otuz saniye süren uterus kontraksiyonları ile birlikte en az %80 servikal effasman veya 2 cm dilatasyonun olması kriterdir (11).

Son adet tarihinin kesin olarak bildirilemediği gebeliklerde, gestasyonel haftayı belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulabilir. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden CRL özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir. 13ncü haftadan itibaren BPD ve HC ölçümleri kullanılır ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL kadar kesin sonuc vermeyebilir (12). Bu nedenle son adet tarihinin bilinmediği durumlarda preterm doğum eyleminin tespiti için erken hafta gebelik ultrasonografisi çok değerlidir. Ultrasonografik ölçümlere göre gebelik haftası tayini ve doğruluk oranları Tablo 2.1.'de sunulmuştur.

Tablo 2.1.Ultrasonografi ile yapılan gebelik haftası tayininin gestasyonel yaşa göre doğruluk oranı

Gestasyonel Hafta	Ultrasonografik ölçüm	Doğruluk oranı
8 hafta	Kese büyüklüğü	10 gün
8-12 hafta	CRL	7 gün
12-15 hafta	CRL veya BPD	14 gün
15-20 hafta	BPD/HC/FL/AC	10 gün
20-28 hafta	BPD/HC/FL/AC	2 hafta
28 hafta	BPD/HC/FL/AC	3 hafta

37nci gebelik haftasından önce meydana gelen canlı doğumların insidansı yaklaşık olarak %7-10 olarak bildirilmiştir. Ancak neonatlarda tespit edilen

morbidite ve mortalitenin %75'i prematüre grupta ortaya çıkmaktadır. Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75-90'ından preterm doğum direkt olarak sorumludur. (13).

Prematüre bebeklerde görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır Tablo 2.2. (14). Günümüzde teknolojinin gelişmesine bağlı, sadece çok düşük ağırlıklı (1500 gr. altında) bebekler bu tehlikelere maruz kalmaktadır. Bu grubun en düşük ağırlıklı (450-800 gr.) yaşayan grubunda bu oran %25'tir. (11)

Tablo 2.2. Erken doğan bebekte organ immatüritesine bağlı hastalıklar

Respiratuar distress sendromu (RDS)
Bronkopulmoner displazi
Hipotermi, hipoglisemi
Nekrotizan enterokolit
Hiperbilirubinemi (sarılık)
İntraventriküler hemoraji
Neonatal sepsis
Retinopati

Doğum ağırlığına bağlı hayatta kalma sınırı ülkeden ülkeye, hatta hastaneden hastaneye bile değişmektedir. Çünkü hayatta kalma oranı, yenidoğan yoğun bakım şartları ile doğrudan ilişkilidir. Tablo 2.3.'de 2010 yılında Çin'de 151 merkezde yapılmış ve yenidoğanların doğum ağırlığına göre ölüm oranları, cinsiyet ve gestasyonel hafta bilgileri verilmiştir (15).

Tablo 2.3. Tüm doğumların doğum ağırlığının (DA), gestasyonel hafta (GH), cinsiyet ve ölüm oranlarıyla ilişkisi

DA		Kümülatif	GH	Kümülatif	Ölüm	Kümülatif	Erkek
g	n (%)	n (%)	Hafta	GH, hafta	n (%)	ölümler, n (%)	n (%)
500-	2	2	24.6±3.2	24.6±3.2	2	2	2
600-	5	7	27.2±2.5	26.4±2.8	5	7	0
700-	5	12	27.3±2.1	26.7±2.5	5	12 (100)	4 (80)
800-	10	22	30.3±4.0	28.4±3.7	3 (30)	15 (68.2)	5 (50)
900-	6	28	29.8±4.2	28.8±3.8	3 (50)	18 (64.3)	2 (33)
1000-	27	55 (0.1)	29.2±2.9	29.0±3.4	14 (51.9)	32 (58.2)	12 (44)
1100-	11	66 (0.11)	29.6±4.1	29.1±3.5	5 (45.5)	37 (56.1)	5 (46)
1200-	25	91 (0.15)	30.3±2.6	29.4±3.3	11 (44.0)	48 (52.7)	10 (42)
1300-	23	114 (0.19)	30.2±1.9	29.6±3.1	4 (17.4)	52 (45.6)	9 (41)
1400-	40	154 (0.25)	31.5±1.9	30.1±2.9	3 (7.5)	55 (35.7)	24 (60)
1500-	69 (0.11)	223 (0.36)	32.2±3.0	30.7±3.1	19 (27.9)	74 (33.2)	33 (48)
1600-	53 (0.1)	276 (0.45)	32.6±2.0	31.1±3.0	8 (15.4)	82 (28.7)	24 (45)
1700-	64 (0.1)	340 (0.57)	33.9±3.0	31.6±3.2	5 (7.8)	87 (25.6)	39 (62)
1800-	85 (0.14)	425 (0.7)	33.9±3.1	32.1±3.3	5 (5.9)	92 (21.6)	43 (52)

DA		Kümülatif	GH	Kümülatif	Ölüm	Kümülatif	Erkek
g	n (%)	n (%)	Hafta	GH, hafta	n (%)	ölümler, n (%)	n (%)
1900-	75 (0.12)	500 (0.8)	34.6±2.4	32.5±3.3	5 (6.7)	97 (19.4)	37 (49)
2000-	190 (0.3)	690 (1.1)	35.6±2.9	33.3±3.5	22 (11.6)	119 (17.2)	99 (52)
2100-	152 (0.3)	842 (1.4)	35.8±2.3	33.8±3.4	2 (1.3)	121 (14.4)	82 (55)
2200-	203 (0.3)	1045 (1.7)	36.3±2.5	34.3±3.4	9 (4.6)	130 (12.4)	98 (49)
2300-	245 (0.4)	1290 (2.1)	36.8±2.4	34.8±3.4	11 (4.5)	141 (10.9)	112 (46)
2400-	401 (0.7)	1691 (2.8)	37.3±2.3	35.4±3.3	7 (1.8)	148 (8.7)	195 (49)
2500-	737 (1.2)	2428 (4.0)	38.2±2.0	36.2±3.3	17 (2.3)	165 (6.8)	354 (48)
2600-	754 (1.2)	3182 (5.3)	38.6±1.8	36.8±3.2	7 (0.9)	172 (5.4)	339 (45)
2700-	1006 (1.7)	4188 (6.9)	38.8±1.8	37.3±3.0	5 (0.5)	177 (4.2)	467 (47)
2800-	1404 (2.3)	5592 (9.3)	39.0±1.6	37.7±2.8	7 (0.5)	184 (3.3)	593 (42)
2900-	1706 (2.8)	7298 (12.1)	39.2±1.4	38.1±2.6	1 (0.1)	185 (2.5)	772 (46)

DA		Kümülatif	GH	Kümülatif	Ölüm	Kümülatif	Erkek
g	n (%)	n (%)	Hafta	GH, hafta	n (%)	ölümler, n (%)	n (%)
3000-	4751 (7.8)	12 049 (20.0)	39.5±1.3	38.6±2.3	14 (0.3)	199 (1.6)	2132 (45)
3100-	3455 (5.7)	15 504 (25.7)	39.6±1.2	38.8±2.2	3 (0.1)	202 (1.3)	1634 (48)
3200-	4721 (7.8)	20 225 (33.5)	39.7±1.2	39.0±2.0	4 (0.1)	206 (1.0)	2276 (48)
3300-	4404 (7.3)	24 629 (40.8)	39.7±1.1	39.2±1.9	2 (0)'	208 (0.8)	2181 (50)
3400-	4807 (7.9)	29 436 (48.8)	39.8±1.1	39.3±1.8	4 (0.1)	212 (0.7)	2458 (51)
3500-	7805 (12.9)	37 241 (61.7)	39.9±1.1	39.4±1.7	12 (0.2)	224 (0.6)	4233 (54)
3600-	4603 (7.6)	41 844 (69.3)	39.9±1.1	39.5±1.7	7 (0.2)	231 (0.5)	2660 (58)
3700-	3825 (6.3)	45 669 (75.6)	40.0±1.1	39.5±1.6	3 (0.1)	234 (0.5)	2211 (58)
3800-	3615 (6.0)	49 284 (81.6)	40.0±1.1	39.5±1.6	0 (0)	234 (0.5)	2110 (59)
3900-	2857 (4.7)	52 141 (86.4)	40.1±1.0	39.6±1.6	2 (0.1)	236 (0.4)	1713 (60)
≥4000	8231 (13.6)	60 372 (100)	40.2±1.0	39.6±1.5	10 (0.1)	246 (0.4)	5243 (65)

Dikkat edilmesi gereken bir başka konu ise SGA (small gestational age) bebekler ile preterm bebeklerin karıştırılmamasıdır. SGA yenidoğan ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde yenidoğanların yaklaşık üçte birinin termde doğup büyüme gelişme geriliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu yüzden her düşük doğum tartılı yenidoğanı preterm grup icinde değerlendirmek hatalıdır (16).

B. ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ:

Meydana gelen preterm doğumların yaklaşık olarak %70'i spontan olarak başlayan preterm eylem (%45) veya preterm prematür membranların rüptürü (PPROM) (%25) sonucu olarak meydana gelmektedir. Maternal veya fetal problemlere bağlı olarak gelişen erken doğum oranları ise %30 civarında kalmaktadır. Spontan preterm doğuma sebep olabilecek bir çok faktörden bahsedilmiştir. Bu faktörler Tablo 2.4.'te gösterilmiştir (17).

Tablo 2.4. Preterm Eylem Nedenleri / Risk Faktörleri

Bekar anneler
Düşük sosyo-ekonomik durum
Anksiyete, Depresyon
Yaşamı etkileyen olaylar (boşanma, ayrılık, ölüm vb.)
Gebelik sırasında batın cerrahisi
Mesleki statü (dik duruş, endüstriyel makinelerin kullanımı, fiziksel efor, zihinsel veya iş ya da çalışma koşulları ile ilgili çevresel stres)
Çoğul gebelik
Polihidramnios
Uterin anomaliler
Uterin leiomyom
İntrauterin Diethylstilbestrol (DES) maruziyeti
İkinci trimester düşük öyküsü
Servikal cerrahi öyküsü
Erken servikal dilatasyon veya silinme (kısa servikal uzunluk)

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
Pyelonefrit, apandisit, pnömoni gibi sistemik enfeksiyonlar
Bakteriüri
Periodontal hastalık
Plasenta previa
Plasenta dekolmanı
Vajinal kanama, özellikle birden fazla trimesterde devam eden
Erken doğum öyküsü
Madde bağımlılığı, sigara içme
Maternal yaş (<18 veya> 40)
Afrikan - Amerikalı
Kötü beslenme ve düşük vücut kitle indeksi
Yetersiz doğum öncesi bakım
Anemi (hemoglobin <10 g / dl)
Aşırı uterin kontraktilite
Düşük eğitim düzeyi
Genotip
Fetal anomali
IUGR
Çevresel faktörler (ısı, hava kirliliği)

a. Düşük sosyo-ekonomik düzey ve alışkanlıklar:

Düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip bayanlarda, preterm doğum %25.2 oranında daha sık görülmektedir (18). Kramer ve arkadaşlarının çalışmasında düşük sosyo-ekonomik düzey ile ilişkilendirilmiş, gebelik esnasında sigara kullanımı ve bakteriyel vajinosis preterm doğum eylemiyle ilişkili bulunmuştur (19).

Marti-Carjaval ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beslenme yetersizliği sonucu gelişen maternal folat eksikliği, özellikle üçüncü trimester geliştiğinde preterm eylem ve doğum riskini artırdığını bildirmişlerdir (20).

Bondevik ve arkadaşları ise çok genç anne yaşı, düşük vücut- kitle indeksi ve maternal aneminin preterm doğum eylemi için anlamlı risk faktörleri olduğunu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağını bildirmişlerdir (21).

Son yıllarda yapılan araştırmalar sigaranın intra uterin fetal gelişme geriliği (IUGR), ölü doğum, preterm doğum, abruptio plasenta ve ani çocuk ölüm sendromları ile ilişkili olduğunu, sigara içiminin bu komplikasyonları arttırdığını göstermektedir (22, 23, 24). Egawa ve arkadaşları sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını artırarak myometriyumun oksitosine kontraktıl yanıtını arttırdığını ve bu şekilde preterm doğum riskini arttırdığını bildirmişlerdir (25).

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışmak, küçük maternal yaş ve kısa boy da etyolojide suçlanmaktadır. Diğer önemli bir risk faktörü de psikolojik strestir. Anksiyete, depresyon ve fiziksel veya ruhsal travma gibi faktörlerin ağırlık derecesine göre spontan preterm eylem için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarda, bu faktörlerin sosyal programlarla önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (26,27). Ayrıca maternal kokain kullanımı preterm doğum ve IUGR için sigara kullanımı kadar olmasa da risk faktörü kabul edilmektedir (28).

b. Maternal yaş ve parite:

Yaş spektrumunun her iki ucundaki hastalarda preterm doğum insidansı artar. 18 yaşından küçük ve ileri yaşlarda, özellikle 40 yaşından sonra anne olanların preterm doğum riskleri artmıştır (29,30). Yaşa ilişkin faktörler yaşın kendisinden çok bu yaş dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Örneğin genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. İleri yaş anne adaylarında ise myomlar gibi daha çok uterusu ait hastalıkları olabilir (31).

Lao' nun yaptığı retropektif çalışmada, preterm doğumun adölesan gebelerde (≤ 19 yaş) daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bunu da tam olarak gelişmemiş beden yapısına bağlamışlardır (32).

Jacobsson ve arkadaşlarının prospektif yaptıkları kohort çalışmada ise, preterm doğum, gestasyonel diabet ve preeklampsinin 40 yaş üzeri kadınlarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (33).

c. Uterin anomaliler:

Uterus konjenital anomalileri veya Müllerian füzyon anomalileri, geniş bir spektrumda uterin kavite anormallikleri (unikornuat, bikornuat, didelfis, septat, arkuat ve T-şekil) oluşturarak preterm doğum olasılığını artırır (34). Tablo 2.5’de uterin anomalilerde preterm doğum oranları verilmiştir (34).

Tablo 2.5. Uterin anomalilerde, preterm doğum oranları

Anomali	Erken doğum oranları (%)
Unikornuat	%33.3
Bikornuat	%30.6
Didelfis	%33.3
Arkuat	%10.0
Septat	%12.8
T-şekil	%11.1

d. Obstetrik komplikasyonlar ve maternal hastalıklar:

Lawn ve arkadaşlarının yılda ortalama olarak gerçekleşen 15 milyon erken doğumun önlenmesine yönelik yaptıkları çalışmada pregestasyonel diabet, kronik hipertansiyon, anemi, astım ve tiroid hastalıkları gibi maternal hastalıkların preterm doğuma neden olabildiği ortaya konmuştur (35).

Meis ve arkadaşları 37 hafta ve öncesinde doğan 1134 yenidoğanda preterm doğum sebeplerini incelemişler ve bu doğumlardan üçte birinin plasental kanama ve hipertansif hastalıklar nedeniyle olduğunu görmüşlerdir (36).

Fetal anomaliler ve çoğul gebelikler gibi bazı fetal nedenlerin de, preterm doğum riskini artırdığı bilinmektedir. Tekiz gebeliklerde 24-32. gebelik haftaları arasında preterm doğuma bağlı ciddi prematürite %1 oranında görülürken, bu oran dikoryonik ikizlerde 5, monokoryonik ikizlerde ise 9 kat artmış olarak izlenir (37).

e. Cerrahi girişim:

Apendektomi veya adneksleri ilgilendiren uterusu yakın cerrahi girişimler, uterin duyarlılığı arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olabilir (31).

f. Preterm- prematüre membran rüptürü (PPROM):

PPROM, 37nci gebelik haftasından önce meydana gelen fetüsü ve amniyon sıvısını çevreleyen zarların yırtılmasıdır. Bu durum tekil gebeliklerin % 2-4'ünü, çoğul gebeliklerin ise % 7-20' sini etkilemektedir (38,39).

PPROM'a neden olan başlıca iki etmen; intra-amniyotik enfeksiyon ve desidual hemorajilerdir. Ayrıca karyotip analizi amacıyla uygulanan invazif girişimlerde (koryonik villus biyopsisi, amniyosentez ve kordosentez) nadiren de olsa PPR0M'a neden olabilir (40,41)

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genital yolun, Grup B streptokoklar, Klamidya trachomatis, Neisseria gonorea ve bakteriyel vajinozise yol acan anaeroplara, Gardnerella vaginalis, genital mikoplazma ile kolonizasyonunun; PPR0M riskini arttırdığı, antibiyotik tedavisinin ise bu riski azalttığı bildirilmiştir (42).

g. Ürogenital sistem enfeksiyonları:

Son çalışmalar, alt genital sistem enfeksiyonlarının erken doğum için risk faktörü oluşturduğu ortaya konulmuştur (43). Ancak yine de erken doğumu önlemek amacıyla yapılacak taramalar, gereksiz antibiyoterapi veya ilaç kullanımını beraberinde getireceğinden önerilmemektedir (43).

Sangkomkamhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bakteriyel vaginosis, trichomonas vaginalis ve candida enfeksiyonları erken doğum yapan kadınlarda en sık saptanan enfeksiyonlar oldukları ortaya konulmuştur (43).

Andrews ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada, 24. gebelik haftasında genitoüriner klamidya trachomatis enfeksiyonu mevcut olan hastaların, enfekte olmayanlara göre preterm doğum riskinin <37 hafta için 2 kat, <35 hafta için 3 kat arttığını göstermişlerdir (44). Holst ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği kohort çalışmasında, bacteroides türleri ile mycoplasma hominis enfeksiyonu ile bakteriyel vaginosisin, preterm doğum için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca bakteriyel vaginosisin koryoamnionit oluşturan ascendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğu belirtilmiştir (45).

Gebelikte tedavi edilmeyen bakteriuri akut pyelonefrit nedenlerinin %25'ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise preterm doğum eylemi, böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis, hematolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu yakın takip ve tedavi edilmelidir (46).

h. Preterm doğum öyküsü:

Daha önce bir kez preterm doğum öyküsü (özellikle 35 hafta ve öncesi) olan bir gebenin bir sonra ki gebeliğinde erken doğum riski yaklaşık olarak %10 civarında artmaktadır (47).

Buchmayer ve arkadaşlarının İsveç'te, 1987-2000 yılları arasında, 601.883 hastanın doğum ve gebelik kayıpları bilgilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada; önceki gebelik kayıplarının (spontan abortus ve missed abortus); <32 hafta preterm doğum ve PPROM riskini ciddi bir oranda artırdığı sonucuna varılmıştır (48).

i. Düşük vücut kitle indeksi ve maternal boy kısalığı:

20 yıl önce gerçekleştirilen bir çalışma, kısa maternal boy ve düşük vücut kitle indeksinin idiyopatik olarak erken doğum riskini arttırdığını ortaya koymuştur (49).

Son çalışmalarda, maternal boy kısalığının anatomik olarak, özellikle boy kısalığı ile korrele olarak küçük olan uterus plasenta ve fetüsün gelişimi açısından limitasyon oluşturur, böylece gerilen amniyotik membranların erken doğuma zemin hazırladığı gösterilmiştir (50,51).

C. KAS KASILMASININ MOLEKÜLER YAPISI

Düz kas, çizgili kasta olduğu gibi aktin ve miyozin proteinlerinden oluşur. Miyozin, kas kasılmasının ana proteindir; baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşur. Globuler baş kısmında; aktin bağlayan kısım, ATP'nin hidrolize edildiği kısım ve hafif zincirler bulunur. Düz kasta miyozin ve aktin flamanları çizgili kasta olduğu gibi fibriller halinde organize olmayıp, gelişi güzel demetler halinde bulunurlar. Ayrıca düz kasta aktin ve miyozin flamanlarından başka üçüncü bir intermediate flaman grubu vardır. Bu flamanlar aktif kasılmada rol almayıp, aktin ve miyozin flamanlarının organize bir mekanik ünite olarak çalışmasını sağlarlar. Düz kas hücrelerinin bu kesintisiz ve homojen dağılımı sayesinde aktin proteini, miyozin ile kalın flamanların tüm uzunluğu boyunca ilişkidir. Böylece uterus oldukça fleksibl bir yapı kazanmakta, çizgili kastan on kat daha fazla kısalabilmekte ve

fetusun her türlü pozisyonunda yeterli kontraktiletiyi sağlayabilmektedir. Gebelik esnasında yeni miyozin enzimlerinin sentezlendiği ve gebe olan ve olmayan uterustaki miyozin flamanlarının enzimatik olarak farklı olduğu son yıllarda saptanmıştır (52). Düz ve çizgili kasta hücre içi kalsiyum kontraktiletiyi düzenler. Düz kasta kalsiyum konsantrasyonu; hücre membranı, sarkoplazmik retikulum ve mitokondrilere düzenlenir. Kalsiyumun hücre içine voltaj veya reseptöre bağlı kanallar yolu ile girdiği ve ayrıca hücre içinde sarkoplazmik retikulümdan salındığı düşünülmektedir. Plazma membranında bulunan aktif transport pompaları ile kalsiyum hücre içine girer ve potasyum dışarı pompalanır. Hücre içinde kalsiyumun artması ile kalsiyum-kalmodülün kompleksi oluşur ve bu kompleks, Miyozin Hafif Zincir Kinaz (MHZK) enzimine bağlanarak enzimi aktive eder. Miyozinin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilir, miyozin zincirinin başında değişiklikler olur ve miyozin aktin ile aktomiyozin kompleksini oluşturur. Aktin, miyozinin ATP'az aktivitesini açığa çıkararak kasta kontraksiyon meydana getirir. Düz kasta relaksasyon ise Miyozin Hafif Zincir Fosfataz (MHZF) enziminin yardımı ile miyozin molekülünden fosfat grubunun çıkarılması sonucu gerçekleşir. Aktin, defosforile olmuş miyozini tanımayacağından aktin-miyozin bağı kopar, kas gevşer.

Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ile kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin; Prostaglandin F_{2α}, oksitosin, hücre içi kalsiyumu MHZK'nin fosforilasyonunu arttırarak uterusun kontraktilesini arttırırlar. Oksitosin, hücre zarında Ca-Mg ATPase enzimini inhibe ederek hücre içi kalsiyumu arttırmaktadır. Relaksin ise hücre içi cAMP'i aktive ederek hafif zincir kinazı inhibe eder ve intrasellüler kalsiyumu azaltır. β-adrenerjik ilaçlar hücrede cAMP'i arttırarak MHZK aktivitesini azaltır, intrasellüler kalsiyum azalır, aktin-miyozin ilişkisi azalır ve myometrium gevşer (52).

D. PRETERM DOĞUMU BAŞLATAN MEKANİZMALAR

Erken doğumu önlemek için yapılabilecek başarılı bir müdahale ancak term gebelerde doğum mekanizmasının iyi bilinmesi ile mümkündür. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerin hangi mekanizma ile buna sebep olduğu net olarak bilinmemektedir (11). Bu faktörleri şöyle sıralayabiliriz;

Oksitosin: Oksitosin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak ve MHZK fosforilasyonunu arttırarak kontraktiletiyi arttırırlar. Ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını

inhibe eder. Böylece aktin-miyozin ilişkisini uzatarak kas kasılmasının artırır. Hücre membranındaki Ca-Mg ATPase enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi inhibe eder ve kontraktileti artırır. Myometriyumun oksitosine duyarlılığı reseptör konsantrasyonu ile ilgilidir. Östrojenler myometrial oksitosin reseptörlerinin sayılarını arttırarak myometrial kontraktileti arttırırlar(11,52).

Myometriyumun oksitosin etkisine olan duyarlılığı östrojenler etkisiyle gebelik boyunca değişmektedir. Bu nedenle termden önce oksitosin doğum eyleminin başlaması için bir uyarıcı görev yapmamaktadır. Oksitosin desidua ve miyometriyal dokularda PGE ve PGF yapımını artırır (11).

Prostaglandinler(PG): Doğum eyleminden önce ve doğum eylemi sırasında PGE2 ve PGF2 α düzeyleri artar. Bu artış gap junctionların yapımını artırır. Sitoplazmada kalsiyum konsantrasyonunun artmasına sebep olur. PGE2 aynı zamanda serviksin olgunlaşmasında sağlar. Prostaglandin inhibitörleri preterm doğumu önler ve gebeliği uzatır. Fetal membranlar, desidua ve plasenta prostaglandinleri üretebilmektedir. Lokal olarak progesteronun azalması, östrojen / progesteron oranının değişmesi, fizik ve kimyasal stresler gibi nedenlerden dolayı lizozomlardan enzim salınımı olur ve prostaglandin sentezi artar. Ayrıca serviksin gerilmesi, östrojenler ve oksitosinde prostaglandin sentezini uyarmaktadır (11). Bazı sitokinler prostaglandin yapımını atırarak, kontraktileti artırarak, servikal olgunlaşma veya membran rüptürünü sağlayarak doğum eyleminin başlamasında etkilidirler. Bu sitokinler:

a)İnterleukin-1 (IL-1): Bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir. IL-1 amnion, desidua ve myometriyumda prostaglandin yapımını uyarmaktadır. Miyometriyal hücrelerde ve amnion hücrelerinde özel bağlanma yerleri gösterilmiştir (53).

b)Tümör Nekrozis Faktör (TNF): Aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanır ve IL-1 ile aynı özelliklere sahiptir. TNF, bakteriyel ürünlere cevap olarak insan desiduasından sentez edilebilir. Normal gebelerin amnios sıvılarında olmamasına karşın, intraamniotik enfeksiyonu olan ya da doğum eylemi erken başlamış olan gebelerin amnios sıvılarında bulunur. Gebe hayvanlara sistemik yada intrauterin olarak uygulandığında doğum eylemini

başlatır. İnsan amnion, desidua ve koryon dokusunda prostaglandin sentezini başlatır (53).

c)İnterleukin-6 (IL-6): İnfeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salgılanan önemli bir mediatördür. Fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri, keratinositler, endometriyal stromal hücreler tarafından salgılanabilirler. Özellikle IL -1, TNF ve interferonlar IL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amnion sıvısında termde fazla miktarlarda bulunurlar (53). TNF-2 genine sahip olan gebelerde bakteriyel vajinozis ve preterm insidansının arttığı gösterilmiştir (54).

d)İnterleukin-8 (IL-8): Nötrofiller ve T hücreleri üzerine kemotaktik etkili olan ve onları aktive eden bir sitokindir. İnfeksiyon olsun ya da olmasın hem term hem de preterm doğumlarda amnion sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Progesteron koriodesidual explantlardan IL-8 yapımını inhibe eder. Antiprogestinler ise IL-8 yapımını stimüle eder. Serviksin olgunlaşması üzerine etkilidirler (11,55). Kısa serviksi olan ve servikal mukusta IL-8 düzeyleri yüksek bulunan gebelerde lökore tedavisi yapıldıktan sonra gebelik sürelerinin uzadığı, pPROM olasılığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (56).

e)Koloni Stimulating Faktör (CSF): Preterm eylem ve intraamniotik enfeksiyonlarda amnion sıvısında yüksek düzeylerde bulunur. Muhtemel görevlerinden biri desidual makrofajların proliferasyonunu sağlamak ve fonksiyonlarını düzenlemektir (11).

f)Platlet Aktive Edici Faktör (PAF): PAF amnion sıvısında PGE2 sentezini uyarır, ayrıca direkt olarak myometrial kasılmaları uyarmaktadır. PAF asetil hidrolaz tarafından inaktive edilir. IL-1 ve TNF desidual makrofajlardaki asetil hidrolaz enzimini bloke ederek PAF salgısını artırır (11).

Östrojen-Progesteron: Miyometriyal hücrelerde progesteronun azalmış etkisi östrojen etkilerinin dominant hale gelmesine sebep olur. Östrojenler gap-junction yapımını artırır. Miyometriyumda hem kendi hemde oksitosin reseptörlerinin sayısını artırır. Lipaz aktivitesini artırarak araşidonik asit salınımını ve sonuçta prostaglandin biyosentezini uyarır. Hücre içi kalsiyum bağlanmasını ve myozinin

fosforilasyonunu artırır. Östrojenler hipotalamus–hipofiz düzeyinde etki yaparak oksitosin sentezinin artmasına ve dolaşıma oksitosin salınımına yol açarlar (31).

ACTH (Adrenokortikotrop Hormon) ve Katekolaminler: Anoksi fetuste stres oluşturup ACTH ve katekolamin salgılanmasını stimüle edip doğum ağrılarını başlatmaktadır (11).

Relaksin: Primer olarak korpus luteumda yapılan ayrıca miyometriyum, desidua ve plasenta tarafından da sentezlenebilen ovarian bir hormondur. Yapı olarak insulin ve insüline benzeyen büyüme faktörlerine benzer. Birinci trimesterde relaksin düzeyleri çok yüksektir. Daha sonra tüm gebelik boyunca maternal serumda saptanabilir boyutlarda kalmaktadır. Doğumdan sonra süratle azalmaktadır. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterin aktiviteyi bloke etmede ve gebelik boyunca miyometriyumun sessiz kalmasını sağlamada muhtemelen progesteron ile sinerjik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir (11).

Endotelin-1: Muhtemelen gebeliğin uyardığı hipertansiyon etyolojisinde rol oynayan kuvvetli vazokonstrüksiyon yapan maddelerdir. Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1 gebe olmayan uterustan alınan miyometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar. Bu etki hücre içi depolardan kalsiyum salınması ya da hücre içerisine kalsiyum girişini hızlandırarak olmaktadır (11).

Serum Magnezyum seviyesi: Serum Magnezyum seviyesinin düşük olması adenilat siklaz inhibisyonuna ve böylece sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin artmasına sebep olarak uterin irritabiliteye neden olur. 1.4 mg/dl'den düşük Mg seviyelerinin preterm doğum için bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (11).

E. PRETERM DOĞUM SEMPTOMLARI:

Preterm doğum eylemi açısından yüksek riskli gruptaki hastalara özel bir prenatal bakım ve takip uygulanmalıdır. Bu hastalara preterm doğum eyleminin ilk işaretleri anlatılmalıdır. Tablo 2.6'da preterm doğum eyleminin erken maternal belirtilerinden bahsedilmiştir. Bu belirtilerin ortaya çıkması halinde, hasta doktoruna başvurmalı ve preterm doğum eylemi açısından değerlendirilmelidir. Erken belirti tanınmasına yönelik programlar önemlidir; preterm eylem başlarsa, hasta zamanında doktoruna haber verebilir.

Tablo 2.6. Preterm doğum eyleminin erken maternal belirtileri (57)

Bel ağrısı

Menstruel tarzda kramp

Suprapubik bası hissi

Uyluğa vuran ağrı

Vajinal akıntıda artma ve şekil değişikliği

Vajinal kanama ve sıvı gelmesi

Diare

F. PRETERM DOĞUM ÖNLEME PROGRAMLARI

Antenatal periyotta, fetal sağkalım açısından en kritik dönem 20 ile 34. haftalar arasındır. Bu ondört haftalık dönemde yüksek riskli gruptaki hastalar 1-2 hafta aralarla kontrole çağrılıp kilo ölçümü, kan basıncı takibi, idrarda glukoz ve albumin tayini ve fetal kalp atım hızı ölçülmelidir. Vajinal inceleme yine bu dönemde önemlidir. Bakteriyel vajinozis tespit edildiğinde metronidazol (500 mg günde iki defa oral) veya klindamisin fosfat %2'lik krem ile 5gr/gün vajinal olarak 7 gün verilerek tedavi edilmelidir. 20. haftada GBS (grup B streptokok) araştırması için servikal kültür ve idrar kültürleri yapılmalıdır. GBS tespit edildiğinde uygun antibiyotik verilir (58,59). Doğum ağrıları olmadan servikal açıklık tespit edilirse servikal yetmezlik düşünülüp serklaj operasyonu yapılabilir. Uterin aktivite tespit edilirse hasta fetal monitör takibine alınır. Preterm doğumu önleme programlarının ortak ilkeleri şunlardır:

1-Preterm doğum eylemi riski taşıyan hastaların özel eğitimi ve yakından izlenmesi,

2-Sağlık birimlerinin preterm doğum eyleminin önlenmesine yönelik bilinçlendirilmesi ve belirtileri konusunda eğitilmesi,

3-Hastaların ağrısız kontraksiyonları yakalama ve preterm doğum belirtileri konusunda eğitilmesi ya da evde uterin aktivite takibi (HUAM) yapılması,

4- Preterm doğum eylemi tanısı konulduktan sonra hemen etkin bir tokolitik tedaviye başlanmasıdır.

G. PRETERM DOĞUMUN ÖNCEDEDEN BELİRLENMESİ

Preterm doğumların belirlenebilmesi için oluşturulan risk skorlama sistemleri günümüzde ancak yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Preterm doğumun önceden belirlenebilmesi için biyofiziksel (klinik ve ultrasonografik parametreler) ve biyokimyasal parametrelerden yararlanılmaktadır.

1. Biyokimyasal Parametreler:

Preterm doğumu önceden belirleyebilmek amacıyla kanda veya diğer vücut sıvılarında birtakım biyokimyasal maddeler araştırılmıştır. Bu amaçla alkalen fosfataz, AFP (alfafetoprotein), CRF (corticotropin releasing factor), CRP (c reaktif protein), ferritin, IL-6 (interlokin-6), ICAM-1 (intraselluler adezyon molekülü-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. %90'ı fetal kaynaklı olan estriol düzeyi doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Yapılan çalışmalar yüksek tükrük estriol düzeyleri (>2.1ng/ml) asemptomatik ve semptomatik gebelerde preterm doğum riskini artırdığını göstermiştir (60). Marvin ve arkadaşları, servikovajinal sıvıda ICAM-1 >3ng/ml eşik değerinin, 3 gün içinde doğumu belirlemesi açısından sensitivitesini %33.3, spesifitesini %98.9, pozitif prediktif değerini %75, negatif prediktif değerini %93.9 olarak bulmuşlardır (61).

Bozdağ ve arkadaşları EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin, kontrol grubunun ferritin değerinden daha yüksek bulunduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçla, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritinin preterm doğum tehdidi ve EMR takibinde kullanılabileceğini destekler nitelikte bulmuşlardır (62).

Servikovajinal sekresyonlarda bakılan bir çok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Fetal fibronektin 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoproteindir. Koryonik dokular tarafından üretilir. Fetal fibronektin amniotik sıvı, plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmunhistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde bulunduğunu göstermektedir. Gebelik ürünleri ile uterusun iç yüzeyi arasındaki bağlayıcı moleküldür.

Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24.haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desiduadan ayrıldığını gösterir. 35nci gebelik haftasının altında, servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir (63,64,65).

İlk olarak Lockwood ve arkadaşları preterm doğum eylemi riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlar. Preterm doğumu belirlemede fetal fibronektinin sensitivitesini %82, spesifitesini %83, pozitif prediktif değerini %83, negatif prediktif değerini %81 olarak bulmuşlardır (66). Daha sonra preterm doğum için düşük riskli gebelerde, yüksek riskli gebelerde fetal fibronektin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış bazı çalışmalarda ise preterm doğumun diğer belirteçleri ile birleştirilerek araştırmalar yapılmıştır.

Di Stefano ve arkadaşları, 60 düşük riskli gebede, 24-36.haftalar arasında, iki haftada bir servikal swabta ELİSA yöntemi ile fetal fibronektin araştırmışlar. Cut-off değeri 50 ng/ml alındığında fetal fibronektinin preterm doğum için sensitivitesini %66, spesifitesini %82, pozitif prediktif değerini %33, negatif prediktif değerini %95 olarak bulmuşlardır. Preterm doğum için düşük riskli gebelerde servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin bulunmasının, preterm doğum riskini artırdığı sonucunu bulmuşlardır (67).

Goepfert ve arkadaşları kantitatif fibronektin değerleri ve spontan preterm doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 2926 hastada 24 , 26 , 28 ve 30 gebelik haftalarında, servikal ve vajinal örneklerde, ELİSA yöntemi ile, fibronektin araştırılmıştır. 20-300 ng/ml fetal fibronektin değerlerinde spontan preterm doğum riskinin arttığı bulunmuştur. İstatistiksel analizler sonucunda <35hafta spontan preterm doğumlar için 24-30. haftalar arası 50 ng/ml fetal fibronektin değerinin belirleyici olduğu kararına varılmıştır (68). Yapılan diğer çalışmalarda da; 24-36.gebelik haftaları arasında, >50 ng/ml vajinal fetal fibronektin değerlerinin, spontan preterm doğum riskini artırdığı ve semptomatik preterm doğum tehdidinin preterm doğuma ilerlediği, yenidoğanın mortalite ve morbiditesinin arttığı gösterilmiştir (69,70).

Stevens ve arkadaşları, bakteriyel vajinozis ve fetal fibronektin arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptıkları prospektif çalışmada, semptomatik preterm doğum

eyleminde 185 gebede bakteriyel vajinozis ve fetal fibronektin varlığına bakmışlardır. Sonuçlara göre gebeleri 4 gruba ayırmışlardır. (negatif bakteriyel vajinoz / pozitif fibronektin) olan grupta <32hafta preterm doğum oranının arttığı ve semptomatik hastalarda fetal fibronektin ve bakteriyel vajinozis testinin yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (71). Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (72,73,74).

Fetal fibronektin ve servikal uzunluk anlamlı ve aşıkâr şekilde preterm doğumun tekrarlama riskini etkilemektedir. Iams ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, preterm doğum öyküsü olan, 22-24.gebelik haftalarında fetal fibronektin pozitif olan hastalarda, negatiflere göre preterm doğum tekrarlama riski iki kat; servikal uzunluğu kısa olup fetal fibronektini pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre dört kat arttığı bulunmuştur (75).

Grobman ve arkadaşları fetal fibronektin sonuçlarının bilinmesinin tedaviyi ve maliyeti etkileyip etkilemediğini tespit etmek için yaptıkları çalışmada, 24-34. haftalarda tekiz gebeliği ve preterm kontraksiyonları olan hastalar fetal fibronektin örnekleri alınıp iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki hekimlere sonuçlar açıklanmış, diğer gruba açıklanmamıştır. Birinci ve ikinci grup arasında doğum süreleri (ortalama 4 saat-3 saat), hastaneye yatış (%28 - %26) tokoliz (%18 - %16), iş kaybı (%27 - %26), toplam sağlık harcamaları açısından fark görülmemiştir. Bu çalışma grubunda fetal fibronektin kullanımı preterm kontraksiyonlarla ilgili hekimlerin davranışlarını ve sağlık harcamasının maliyetini etkilememiştir (76).

2-Klinik Ve Ultrasonografik Parametreler:

a.Serviksin digital muayenesi: Vajinal muayene ile sadece servikal değişiklikleri tespit etmek mümkündür. Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skora yani Bishop skoru kullanılabilir (Tablo 2.7). 34. haftada servikal dilatasyon, silinme ve aşağı yerleşimli fetüsün olduğu gebeliklerde preterm doğum riski artmıştır. Bishop skoru 4-8 olan 32-36 hafta preterm eylemdeki gebelerin %13'ünde gebelik 7 gün sürmezken; skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda gebelik 7 günden fazla devam etmiştir. Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır (114). Ancak vajinal muayene ile eksternal os kapalı ise internal os'taki değişiklikler

farkedilemez. Eksternal os'ta önemli değişiklikler olmadan internal os'un dilatasyonunu ancak ultrasonografik olarak gösterebilmek mümkündür (77).

Tablo 2.7. Bishop skorlaması

Skor	Dilatasyon	Efasman	Kıvam	Pozisyon	Baş düzeyi
0	< 1 cm	% 0-30	Sert	Posterior	-3
1	1-2 cm	% 40-50	Orta	Mid-posterior	-2
2	2-4 cm	> %50	Yumuşak	Anterior	-1
3	> 4 cm				+1, +2

Servikal açıklığı belirlemek için yapılan vajinal muayene enfeksiyon riski taşır. Aynı zamanda erken membran rüptürüne neden olabilir. Tekrarlayan vajinal muayeneler sonrasında maternal kanda prostaglandin seviyesinin arttığı gösterilmiştir.

Berghella ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, preterm doğumu belirlemek için serviksin manuel ve ultrasonografik muayeneleri karşılaştırılmıştır. Preterm doğum açısından yüksek riskli 96 gebenin, 14-30. haftalar arasında belirli aralıklarla, servikal uzunlukları ultrasonografi ve manuel muayene ile ölçülmüştür. Preterm (<35 hafta) doğum yapan gebelerde ultrasonografi ile ortalama servikal uzunluk 20.6 mm, elle muayenede 16.1 mm bulunmuştur. Term doğum yapan gebelerde ise ortalama servikal uzunluk ultrasonografi ile 31.3 mm, elle muayenede 18.6 mm bulunmuştur. Sonuç olarak 16. ve 20. haftalarda ultrasonografik servikal uzunluğun preterm doğum için en doğru belirleyici olduğu bulunmuştur ($p<0.0005$). Ultrasonografi ile servikal uzunluk 25 mm iken preterm doğum için relatif risk 4.8 (CI:2.1-11.1 , $p=0.0004$), sensitivite %59, spesifite %85, PPD %45, NPD %91; elle muayenede 16mm iken preterm doğum için relatif risk 2.0 (CI:0.5-4.7 , $p=0.1$), sensitivite %41, spesifite %77, PPD %28, NPD %86 bulunmuştur. Preterm doğumu belirlemede ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün elle muayeneye göre daha iyi bir yöntem olduğu, özellikle yüksek riskli gebelerde 14-22. haftalarda ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün belirleyiciliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Ancak yapılan bazı

çalışmalarda ise ultrasonografi ile serviks değerlendirilmesinin dijital muayeneye üstünlüğü bulunmamıştır.

Volumentie ve arkadaşları erken doğum tehdidi nedeniyle hospitalize 59 hastada preterm doğum riskini belirlemek için serviksin ultrasonografik ve dijital muayenesini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada preterm doğum oranı % 39 bulunmuştur. Preterm doğum riskini, 6 ve üzerindeki Bishop skoru ve 27 mm ve altındaki servikal uzunluk için anlamlı olarak artmış olarak bulmuşlardır. Dijital serviks muayenesinin sensitivitesini %74, spesifitesini %61, PPD %55, NPD %79 olarak; ultrasonografik servikal uzunluk ölçümünün sensitivitesini %70, spesifitesini %64, PPD %55, NPD %77 olarak saptamışlardır. Erken doğumun öngörümünde, servikal ultrasonografik değerlendirmenin, dijital muayeneye göre daha iyi sonuçlar vermediği sonucuna varmışlardır (79).

b.Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi: Vajinal dijital muayenedeki kişisel farklılıkları ortadan kaldırmak, internal os'taki erken servikal değişiklikleri belirleyip kesin ve doğru sonuçlara ulaşabilmek amacıyla non-invaziv bir yöntem olan serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi düşünölmüştür (80). Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluğun ölçölerek preterm doğumların öngörüsünü ilk olarak Anderson ve arkadaşları yapmışlardır. Rastgele seçilen 113 gebede 30. haftadan önce servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olmasını, preterm doğum için önemli oranda artmış bir risk olarak belirtmişler (%25.0'a karşı %6.7) ve preterm doğumları belirleme hızını %76 bulmuşlardır (81).

Gramellini ve arkadaşları nullipar ve multipar normal gebelerde servikal uzunluk ve gebelik haftası arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Servikal uzunluğun gebelik haftası arttıkça lineer şekilde azaldığını ancak nullipar ve multiparlar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (82).

Transvaginal ultrasonografide (TVUSG) servikal uzunluk ölçümü, aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntölenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü kapsayacak şekilde büyütölerek yapılmalıdır. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçölmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm üç kez yapılmalı ve görüntü

kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır (83,84). Resim 2.1’de servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü gösterilmiştir.

Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk değerlendirmeleri sonucunda, özellikle erken doğum tehdidi tanısı alan olgularda, gerçek veya yalancı doğum eyleminin öngörümü yapılabilmektedir.

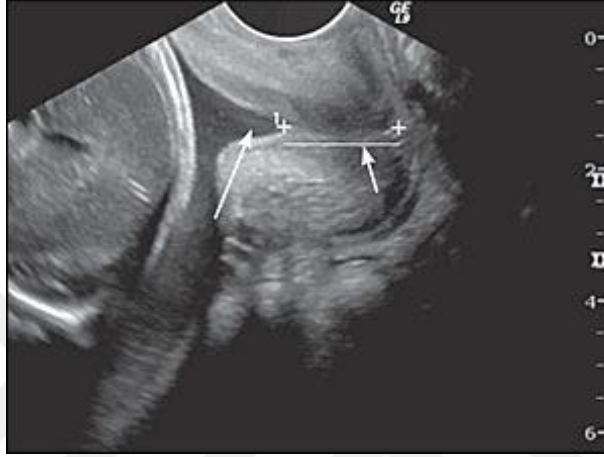
Hincz ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada, 23-34. haftalar arasında preterm doğum semptom ve bulguları saptanan, membranları intakt, servikal dilatasyonu <3 cm olan 82 hastanın TVUSG ile servikal uzunluklarını değerlendirmişlerdir. 28 günden önce doğuranların servikal uzunlukları (21.6 mm) ile 28 gün sonra doğuranların (30.1 mm) servikal uzunlukları anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.001$). ROC eğrileri ile iki önemli eşik değer bulunmuştur (20 mm ve 31 mm). 20 mm ve altındaki servikal uzunlukta 28 günden önceki doğumlar için sensitivite %57.1, spesifite %92.6, PPD %61.5, NPD %91.3 bulunurken, cut-off değeri 31 mm alındığında sensitivite %100, spesifite %47.1, PPD %28, NPD %100 bulunmuştur. Bu çalışmada servikal kanal uzunluğunun 20 mm ve altındaki değerlerinin yakın zamanda gerçekleşecek preterm doğumu belirlemiş olduğu, 31 mm’nin üzerinde doğum olmadığı sonucuna varılmıştır (85).

Yapılan diğer bir çalışmada preterm doğum tehdidi tanısı almış 24-36 hafta gebe olgularda, TVUSG ile serviks uzunluğu değerlendirilmiş, <25 mm ölçülen olguların erken doğum ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (sensitivite %83.8, spesifite %91.5, PPD %88.7, NPD %87.6) (86).



Resim 2.1. Transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü.

Preterm eylem açısından anlamlı olabilecek diğer bir kriter servikal kanalda hunileşmedir (funnelling). İnternal os enine capı 5mm veya üzerinde ise hunileşme (+) kabul edilen bir çalışmada, hunileşme servikal uzunluğun 30 mm'nin üzerinde olduğu olguların % 1'inde, 16-30 mm arasındaki olguların %25'inde, 15 mm altındaki ölçümlerin %98'inde mevcut bulunmuştur. Hunileşme saptandığında preterm doğum hızınının 10 kat arttığı gösterilmiştir (8) (Resim 2.2).



Resim 2.2. Servikal hunileşmenin ultrasonografik görünümü

Yazıcı ve arkadaşları ise TVUSG ve transperineal ultrasonografinin (TPUSG) preterm doğumun prediktivitesini bulmak için, 24. haftada, düşük riskli gebelerde servikal uzunluk ölçümlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada servikal uzunluk ölçümleri TVUSG ve TPUSG ile preterm ve term doğum gruplarında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. TPUSG'de servikal uzunluk cut-off değeri 32.5 mm alındığında, preterm doğumu belirleyicilik sensitivitesi %77, yanlış pozitif oranı %17, relatif riski 4.5 bulunmuştur. Serviks iyi görüntülenebildiği zaman, TPUSG'nin preterm doğumu TVUSG kadar doğru bir şekilde belirleyebileceğini söylemişlerdir (87).

Conoscenti ve arkadaşları, preterm doğumu belirlemede erken mid-trimester servikal uzunluk ölçümünün rolünü araştırmışlardır. Yaptıkları prospektif çalışmada, asemptomatik 2469 tekiz gebede preterm doğum için tarama testi olarak, 13-15. haftada servikal uzunluk ölçmüşlerdir. Term doğumlarda ve preterm doğumlarda (>37.hafta ve <34.hafta) servikal uzunluklar arasında fark bulunmadığını, 14. haftada TVUSG ile servikal

uzunluk ölçümünün preterm doğum için belirleyici olmadığını, güvenilir bir tarama yöntemi olmadığını söylemişlerdir (88).

Mara ve arkadaşları yaptıkları prospektif, gözlemsel çalışmada, 349 tekil gebeliği olan hasta midtrimesterin ortasından gebeliğin sonuna kadar izlenmiştir. Her kadının anamnezi (yaş, doğum, gebelik öncesi vücut-kitle indeksi, 20.haftaya kadar aldığı kilo, sigara kullanıp kullanmadığı, 20. haftaya kadar riskli gebelik semptomları), laboratuvar bulguları (16. haftada ikinci trimester tarama testi, kan sayımı, 18-20. haftada ferritin konsantrasyonu, servikal kültür ve PAP-test), USG bulguları (transvajinal serviks uzunluğu, 18-20.haftada uterin arter doppleri) kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler sonrası preterm doğum için anlamlı markerlar şöyle bulunmuştur: riskli gebelik semptomları (RR 2.94), anormal triple test (RR 4.63), USG’de servikal uzunluğun kısa olması ($p<0.0001$) (RR 19.02), doppler parametreleri (uterin arter RI $p<0.0001$; erken diastolik notch varlığı RR 2.84). Yapılan istatistiki analizler sonrası USG’de servikal değerlendirmenin tüm sonuçlar içinde belirleyiciliğinin en fazla olduğu doğrulanmıştır. Rutin 18-20. haftada, tarama testi olarak USG’de serviks değerlendirilmesinin, artmış preterm doğum riskini erken belirleyebileceği sonucunu bulmuşlardır (89).

Cobian-Sanchez ve arkadaşlarının çalışmalarında, ikinci trimester uterin arter doppler ve spontan preterm doğum arasındaki ilişki araştırılmıştır. Retrospektif çalışmada, 18-23. haftalarda uterin arter doppleri yapılan 234 preterm ve 5472 term doğum karşılaştırılmıştır. Her iki grupta uterin arter rezistans indeksi (RI) ve protodiastolik notch bulguları arasında fark bulunmamıştır. Bozuk plasantasyonun spontan preterm doğumla ilgili olduğuna dair patolojik kanıtlar olsa da, ikinci trimester uterin arter rezistansının, preterm doğumla komplike olmuş gebeliklerde ve miadında sonlanan gebeliklerde birbirinden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (90).

c.Tokodinamometre: Uterin kontraksiyonların yani aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan bir cihazdır. Ölçüm için eksternal tokodinamometre ya da intrauterin basınç kateteri kullanılır. Eksternal tokodinamometre gebeliğin herhangi bir zamanında uygulanabilir. Uterus fundus hizasında abdomene dıştan mekanik bir transducer yerleştirilir. Bu transducer abdominal duvardaki değişiklikleri hisseder ve monitöre bir elektrik

sinyal yollar ve uterus kontraksiyonları grafiksel olarak çizdirilir. Ancak bu alet konuma duyarlıdır ve maternal obezite, maternal duruş ve hareketle büyük değişiklikler gösterebilir. Sadece dış değişiklikleri hissettiği için kontraksiyonların sadece frekans ve sürelerini yazar, şiddetlerine ait bilgi vermese de preterm doğum eyleminin tanısında kullanılabilir. İntrauterin basınç kateterinin uygulanabilmesi için membranların rüptüre olması ve serviksin 1-2 cm dilate olması gerektiğinden preterm doğum eyleminin tanısında yeri yoktur (31).

d.Ambulatuvar tokodinamometri (Hastane dışında uterin aktivite monitörizasyonu) :Tedavinin erken başlatılması tokolitik tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Ancak gebelerin kontraksiyonları erken dönemde fark edemedikleri gösterilmiştir. Tokodinamometri ile saptanabilen kontraksiyonların %15'i hastalar tarafından algılanabilmektedir. Bu nedenle, evde günlük yaşamda uygulanabilecek mobil bir monitörizasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde preterm eylem riski yüksek olan gebelere mobil bir tokodinamometri cihazı verilerek 24 saat üstlerinde taşımaları sağlanmaktadır. Tüm gün boyunca uterin kontraksiyonları kaydederek depolayan cihazdaki bilgiler aralıklı olarak bir modem vasıtasıyla merkeze aktarılmakta ve burada değerlendirilerek hastaya gerekli tavsiyelerde bulunmaktadır. Önceleri bu yöntemin faydalı olduğu düşünülse de, daha sonraki kontrollü çalışmaların tamamı ambulatuvar monitörizasyonun preterm eylemin tanısına çok az katkısı olduğunu göstermiştir. Ülkemizde bu sistemlerin uygulanması oldukça masraflı ve güçtür (57).

H. PRETERM DOĞUM EYLEMİNİN TEDAVİSİ

Obstetrik ve neonatal girişimler prematür yenidoğanların sağkalım oranlarını artırır ancak doğum sonrası nörolojik sekellerin azalması aynı oranda değildir. Bu nedenle preterm doğumu önlemenin yollarını bulmak için daha fazla çaba sarfedilmelidir. Tokolitik ilaçlar kortikosteroidlerin etkisini gösterecek kadar preterm doğumu geciktirse de, preterm doğum riskini azaltmaz. Preterm doğumun etyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlı olduğundan, preterm doğumun sıklığındaki azalma yetersizdir (3).

Preterm eylemde olabilecek bir gebe ile karşılaşıldığında hasta gerçekten preterm eylemde midir, preterm eylemin bir nedeni var mıdır, eylemi durdurmak

gerekli midir, hasta başka bir merkeze nakledilmeli midir ve preterm eylemin spesifik tedavisi nedir soruları cevaplanmalıdır. Tokolitik tedaviye başlanmadan önce tanıdan emin olunmalıdır. Preterm eylemin nedenleri gözden geçirilmeli ve tokoliz kontrendikasyonunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Kesin preterm eylem tanısı konulunca hemen tedaviye başlanmalıdır.

İlk prensip aynı anda birden fazla hasta sağlığı ile uğraşıldığının unutulmamasıdır. Bir hasta için en iyi olan tedavi, diğer bir hasta için en iyi seçenek olmayabilir. Medikal ve cerrahi tedaviler hem anne hem de fetus için riskler taşımaktadır. Preterm eylemde uygun tedavi için hasta grupları Tablo 2.8’de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Preterm eylemde uygun tedavi için hasta grupları

	Uterin kontraksiyon	Servikal Değişiklik	Teşhis	Tedavi
Grup 1	Yok	Yok	Eylem Yok	Yok
Grup 2	Var	Yok	Erken Eylem	Hidrasyon Sedasyon Yatak istirahati
Grup 3	Yok	Var	Servikal Yetmezlik	Serklaj
Grup 4	Var	Var	Preterm Eylem	Tokoliz

Yatak istirahati : Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatinin gebelerde uterusun aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir (11).

Sedasyon: Sedatiflerin kullanılması hastalarda mevcut olan korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalı olabilir. 6 saat ara ile 100mg fenobarbital oral veya intramuskuler verilebilir (57).

Hidrasyon: Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dakika içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterus kontraksiyonları devam ediyorsa tokolize geçilir (11).

Tokoliz : Uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Ne yazık ki olguların önemli bir kısmı ileri eylem dönemlerinde başvurduklarından preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. Tokolize başlama kriterleri Tablo 2.9’da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Tokolize başlama kriterleri

Gebelik 20-37. haftalar arasında olmalıdır
Serviks en fazla 4 cm açıklıkta olmalıdır
Servikal effasman en fazla %80 olmalıdır
Amniotik membranlar intakt olmalıdır

Ayrıca preterm eylem olgularının %30-70’inde tokolize engel olacak maternal veya fetal bir kontrendikasyon vardır. Tokoliz kontrendikasyonları Tablo 2.10’da gösterilmiştir. Preterm eylem tedavisinde tokoliz tartışmaları devam etmektedir. Obstetrisyenler preterm eylemde tokolizin yüksek kullanımında hayatta kalma oranının artmasına rağmen bu tedavinin faydaları tartışmalıdır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım unitesi olan bir merkeze sevkini için zaman kazandırır (92).

Tablo 2.10. Tokoliz Kontrendikasyonları

Maternal Hastalıklar

Şiddetli hipertansif hastalık
Pulmoner veya kardiak hastalık
Maternal hemoraji

Hipertiroidi

Fetal Hastalıklar

Ölü fetüs

Fetal distres

Fetal intrauterin enfeksiyon

Korioamnionit

Hayatla bağdaşmayan fetal anomali

Eritroblastozis fetalis

Şiddetli intrauterin gelişme geriliği

Dekolman plasenta

Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios

Diğer Nedenler

Membranların rüptüre olması

Tokolitik İlaçlar:

1.Beta-mimetikler: Vücutta iki çeşit beta-mimetik reseptör vardır. β -1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir ve glikojen yıkımını stimüle ederler. β -2 reseptörler ise bronşlar, kan damarları ve uterustaki düz kaslarda gevşemeye sebep olur. β -mimetik ilaçlar miyometriyal hücrede siklik adenozin monofosfat konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olurlar. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu düşmesine ve miyometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur. Bu ilaçlar β -1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir, dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılır. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır. Bu ilaçların kullanımını dozla ilgili majör kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış,

diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki bu da diyabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırılmadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir (11).

Betamimetikler özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılırlar. 11 randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında betamimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Betamimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme betamimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (93).

En sık kullanılan betamimetik ritodrin ve terbutalindir. Ritodrin, İntravenöz (İV) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infüzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir. Ancak Guleş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, İV tokolitik tedavi sonrası oral ritodrin alan ve almayan gruplar arasında doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan preterm eylem, yenidoğan ağırlığı, neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (94). Ritodrin, FDA (food and drug administration) tarafından preterm doğum eyleminde kullanılması onaylanmış olmasına rağmen 1998 yılında Amerika piyasasından gönüllü olarak çekilmiştir. (110) Terbutalin ise son yıllarda, uzun dönem kullanımı sonucu maternal ve fetal yan etkileri (maternal taşikardi, hiperglisemi, çarpıntı, pulmoner ödem, miyokardiyal iskemi, kardiyak aritmi ve fetal taşikardi) nedeniyle 2011 yılında FDA tarafından kullanımı kontraendike olarak bildirilmiştir (111).

2.Kalsiyum kanal blokerleri: Miyometriyal hücre membranındaki kalsiyum kanallarındaki kalsiyum akımını inhibe ederek etki ederler. İntrasellüler kalsiyum azalması miyometriyal kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir (57). Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle betamimetikler terkedilerek nifedipin tercih edilmektedir (92). Ancak preterm doğum tehdidi sonrası idame tedavide,

nifedipin kullanıldığında preterm doğum insidansında tedavi görmeyen hastalara göre fark bulunamamıştır (95).

3.Magnezyum sülfat: Betamimetiklerin kontrendike veya toksik olduğu durumlarda kullanılır. Düz kas duvarında kompetitif etkilidir ve bu da uterus kontraksiyonlarının güç ve frekansını azaltır. Yan etkileri respiratuar depresyon ve pulmoner ödemdir. Tokolitik etkisi kanıtlanmamış ve terkedilmiş tokolitik bir ajandır (92).

4.Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD): Prostaglandinler miyometriyal “gap junction”ları artırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAİD’lar siklooksijenaz enzimin inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke ederler (57). Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olmakta, bu nedenle kontrendikedir. Ayrıca fetal kan akımını ve böylece renal kan akımını azaltarak idrar atılımını azaltarak oligohidramniosa sebep olmaktadır (11).

5.Oksitosin antagonistleri: Atosiban, oksitosin reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eden bir maddedir. İki saat infüze edildiğinde kontrol grubuna göre kontraksiyon frekansında önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Preterm doğumu geciktirmede etkili olup maternal açıdan güvenlidir. Ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkili olmasına rağmen oldukça pahalı bir ilaçtır (57,92). Sentetik bir oksitosin analogu olan barusiban da selektif oksitosin antagonistidir. Miyometriyal kontraksiyonları en az atosiban kadar etkili bir şekilde inhibe eder (96).

6.Progesteron: Son çalışmalar preterm doğum öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak yüksek riskli bu grupta progesteronun faydası olmasına rağmen ideal progesteron formülü bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda güvenilirliği hakkında kararsız yayınlar mevcuttur. Nifedipin, yatak istirahati ve progesteron birlikte kaqrşılaştırıldığında, birbirlerine üstünlükleri bulunmamakla birlikte, nifedipinin etkisini daha hızlı gösterdiği ortaya konulmuştur (97).

Serklaj:

Servikal yetmezlik, serviksin gebelik ürününü uterus içinde tutmaya yeterli direnci gösterememesi sonucu erken gebelik kaybı veya preterm doğum ile sonuçlanan klinik bir durumdur. Ağrısız bir dilatasyon ve spontan midtrimester doğum söz konusudur. Servikal yetmezlik olgularında, serklaj operasyonları acil serklaj, profilaktik serklaj ve sonografik endikasyonlu olarak üç ana grupta toplanabilir.

Acil serklaj, 28. haftadan önce doğum eyleminin olmadığı gebelerde dijital muayenede silinme ve dilatasyon varlığında yapılabilir. Profilaktik serklaj 14-16. haftalarda yapılmalıdır. Sonografik endikasyonla serklaj, 2. trimester kaybı veya preterm doğum anamnezi olanlarda gebelikteki servikal değişikliklere göre yapılan serklaj uygulamasıdır (98). Sonografik endikasyonla serklaj protokolü uygulanan olgularda, profilaktik serklaj uygulamasına göre, %40 olgu için gereksiz serklaj uygulamasının önüne geçilmiş olmaktadır (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda, 23. gebelik haftasında serviksin 15 mm altında olduğu ölçümlerde serklaj uygulaması preterm doğum olasılığını %5'e indirdiği gösterilmişse de; son yıllarda yapılan çalışmalarda, kısa serviksi olup serklaj uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında perinatal mortalite ve morbidite sonuçları arasında fark bulunamamıştır (99,100).

Berghella ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise preterm doğum için yüksek riskli gebelerde, 14-24 haftalar arasında, servikal uzunluğu 25 mm altında ölçülüp serklaj yapılan ve yapılmayan gebeler arasında <35 hafta preterm doğum sıklığında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Kısa servikste serklajın preterm doğumu önlemediği gösterilmiştir (101,102).

3. MATERYAL – METOD

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma izni alındı. Çalışmaya GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde son 5 yılda (01 Ocak 2009 – 31 Aralık 2014) sezaryen ve/veya spontan vajinal doğum ile doğumunu gerçekleştirdiğimiz hastalar dahil edildi. Bu hastaların geriye dönük dosyalarının incelenmesi ile hastaların demografik verileri, doğum yaptıklarında ki gestasyonel haftaları ile birlikte çalışmanın temelini oluşturacak maternal boy uzunlukları ve vücut kitle indeksleri tek tek ele alınarak bunlardan preterm doğum yapanlar ile çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak ise yine retrospektif değerlendirme ile Naegele yöntemi ile belirlenen beklenen doğum tarihinden sonra doğum yapan hastalar seçildi. Her iki grubun, maternal boy uzunlukları ve vücut kitle indeksleri karşılaştırılarak preterm eylem / preterm doğum açısından karşılaştırıldı.

Çalışmada; karaciğer enzim yüksekliği olan gebeler, çoğul gebelikler, polihidramniossa sahip gebeler, preeklampsi-intra uterin gelişim geriliği ve benzeri sebeplerle doğum indüksiyonu başlanmış gebeler, plasenta previa gibi plasenta yerleşim anomalileri, uterin anomaliler ve fetal anomaliler çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya toplam 541 gebe dahil edildi. Erken / geç ovülasyona sekonder veya son adet tarihini bilmeyen gebelerde oluşabilecek hatalı gebelik haftaları, erken gebelik haftası (12nci hafta crown rump length – CRL ölçümü) ultrasonografik ölçümleri kullanılarak yeniden düzenlendi. Tüm gebelik haftaları da aynı şekilde CRL ölçümü ile konfirme edildi. Gestasyonel yaşın doğrulanması, gross fetal anomalilerin ekartasyonu ve amnion sıvı volümünün saptanması açısından ultrasonografi ölçümleri General Electric Logiq S6[®], 1.5-4.5 MHz probe, Waukesha, WI U.S.A. ile yapıldı. Uterin kontraksiyonların saptanması ve fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için Philips Avalon[™] FM20 ile monitörizasyon yapıldı.

Kliniğimizde rutin uygulama olarak, hastaların gebelik öncesi boy ve kilosu, hastaların polikliniğimize ilk başvurusunda yapılan anamnez esnasında hastaların beyanları ile elde edilmekte ve gebe takip kartlarına not düşülmektedir. Hastaların dosyalarından elde edilen bu veriler çalışmada kullanıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ; hastanın kilosu (kg) / hastanın boyu (m) x hastanın boyu (m)) formülü ile hesaplandı. Erken doğum yapan hastalarda ise 27nci gebelik

haftası viabilite sınırı olarak kabul edilirken, bu haftadan önce doğum yapan gebeler çalışma dışı bırakıldı. 27 – 31 haftalarda doğum yapanlar ileri derece preterm, 32 – 36 haftalarda doğum yapanlar ise geç preterm doğum olarak kabul edilerek iki ayrı çalışma subgrubu oluşturuldu. Neagele yöntemi ile belirlenen beklenen doğum tarihi (40ncı gebelik haftası)'nden sonra doğum yapan hastalardan ise kontrol grubu oluşturuldu.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için student t testi, kesikli değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Preterm doğum öngörüsüne katkı sağlayacak değişkenlerin (boy ve VKİ) tespiti amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Maternal boy ve VKİ'nin preterm doğum eylemini belirlemesine yönelik cut-off değeri elde etmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılarak, sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve testin doğruluğu (accuracy) hesaplandı. Tüm sonuçlar için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. kliniğinde son 5 yılda doğum yapmış toplam 4893 gebe dosyasına retrospektif olarak ulaşıldı. Bu gebelerden, çalışma kriterlerini sağlayan toplam 541 hasta seçildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalamaları $28 \pm 6,7$ olarak tespit edildi. Tüm hastaların ortalama boy uzunlukları değerlendirildiğinde $160,6 \pm 6,9$ cm olarak tespit edilirken, kilo olarak değerlendirdiğimizde ise ortalama $73,8 \pm 12,4$ kg olarak hesaplandı. Hastaların boy ve kilosuna göre hesaplanan ortalama VKİ'i ise $28,6 \pm 4,7$ olarak ortaya konuldu.

Çalışmaya dahil edilen 541 hastanın; % 54.5 (n=295)' i preterm doğum yapmış çalışma grubu, % 45.5 (n=246)' i ise gün geçmesi doğum yapan kontrol grubu olarak seçildi. Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta Grupları

	Preterm Doğum Yapanlar	Gün Geçmesi Doğum Yapanlar	Toplam Hasta Sayısı
	n (%)*	n (%)*	n (%)*
	295 (54,5)	246 (45,5)	541 (100)
	*Satır Yüzdesi		

Preterm doğum yapan 295 gebenin yaşları 17 ile 35 arasında olup ortalama yaş $26 \pm 5,4$ olarak bulundu. Gün geçmesi doğum yapan 246 gebenin yaşları ise 19 ile 42 arasında değişkenlik gösterip ortalama yaşları $30,4 \pm 7,3$ olarak bulundu. Preterm doğum yapan hasta grubunun yaş ortalaması ile gün geçmesi doğum yapan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Preterm doğum yapan hastaların ortalama doğum haftaları $31,6 \pm 2,9$ olup, gün geçmesi doğum yapanlarda ortalama doğum haftaları ise $41,0 \pm 0,8$ olup, grupların ortalama doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında yaş ve doğum haftalarının karşılaştırılması

	Preterm Doğum Yapanlar (n=295) Ort. ± SS**	Gün Geçmesi Doğum Yapanlar (n=246) Ort. ± SS**	p *
Yaş	26 ± 5,4	30,3 ± 7,3	<0,001
Doğum Haftası	31,6 ± 2,9	41,0 ± 0,8	<0,001

*Student t Testi

**Ortalama ± Standart Sapma

Preterm doğum grubunun doğum sayısına baktığımızda ilk gebeliği olanlar 133 (%45,1) iken, gün geçmesi grubunda 101 (%41,1) olarak bulundu. İki grup arasında doğum sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,134).

Preterm doğum grubunun abortus/küretaj sayılarına baktığımızda abortus/küretaj öyküsü olmayanların sayısı 110 (%37,3) olup, gün geçmesi grubunda ise 92 (%37,4) olarak bulundu. İki grup arasında abortus/terapötik küretaj yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,758) (Tablo 4.3).

Daha önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü, preterm doğum grubunda 89 (%30,2) hastada var iken, 206 (%69,8) hastada saptanmadı. Gün geçmesi grubunda ise preterm doğum öyküsü 23 (%9,3) hastada saptanırken, 223 (%90,7) hastada tespit edilmedi. İki grup arasında preterm doğum öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında doğum sayıları, küretaj/abort sayısı ve preterm doğum öykülerinin karşılaştırılması

	Preterm Doğum Yapanlar n (%)**	Gün Geçmesi Doğum Yapanlar n (%)**	p *
Doğum Sayıları			
0	133 (45,1)	101 (41,1)	
1	106 (35,9)	109 (44,3)	
2	38 (12,9)	30 (12,2)	0,134
3	14 (4,7)	5 (2,0)	
4	4 (1,4)	1 (0,4)	
Küretaj / Abort			
0	110 (37,3)	92 (37,4)	
1	85 (28,8)	77 (31,3)	0,758
2	100 (33,9)	77 (31,3)	
Preterm Doğum Öyküsü			
Evet	89 (30,2)	23 (9,3)	<0,001
Hayır	206 (69,8)	223 (90,7)	

*Ki-kare testi

**Satır yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, en kısa boy uzunluğu 150 cm olarak saptanırken; en uzun boy uzunluğu ise 174 cm olarak saptandı. Preterm doğum yapan hasta grubu ile gün geçmesi doğum yapan grubu karşılaştırdığımızda, preterm doğum yapanlarda ortalama maternal boy uzunluğu $158,5 \pm 4,8$ cm olarak iken, gün geçmesi grubunda $163,2 \pm 6,2$ cm olarak saptandı. Her iki grubun boy ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, en düşük VKİ $20,32 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanırken; en yüksek VKİ ise $42,59 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Preterm doğum yapan hasta grubu ile gün geçmesi doğum yapan grubu VKİ açısından karşılaştırdığımızda; preterm doğum grubunda ortalama VKİ $26,6 \pm 3,4$ iken, gün geçmesi doğum grubunda ise $31,1 \pm 4,9$

olarak bulundu. Her iki grubunda ortalama VKİ'lerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.4).

***Tablo 4.4. Hastaların preterm – gün geçmesi doğum gruplarında boy ve VKİ'lerinin karşılaştırılması**

	Preterm Doğum Yapanlar (n=295)	Gün Geçmesi Doğum Yapanlar (n=246)	p *
	Ort. ± SS**	Ort. ± SS**	
Boy (cm)	158,5 ± 4,8	163,2 ± 6,2	<0,001
VKİ (kg/m²)	26,6 ± 3,4	31,1 ± 4,9	<0,001

*Student t Testi

**Ortalama ± Standart Sapma

Preterm doğum yapan hasta grubundan, ileri derecede ve geç preterm olarak iki subgrup oluşturduğumuzda ise, ileri derecede preterm doğum yapan hasta sayısı 136 (%46,1), geç preterm grupta doğum yapan hasta sayısı ise 159 (%53,9) olarak saptandı. Her iki sub grubun yaş, maternal boy ve VKİ'lerini karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,329; 0,348; 0,600) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların ileri derece preterm – geç preterm subgruplarda yaş, boy ve VKİ'lerinin karşılaştırılması

	İleri Derecede Preterm Doğum Yapanlar (n=136) Ort. ± SS**	Geç Preterm Doğum Yapanlar (n=159) Ort. ± SS**	p *
Yaş (yıl)	25,7 ± 5,4	26,3 ± 5,5	0,329
Boy (cm)	158,8 ± 4,8	158,3 ± 4,8	0,348
VKİ (kg/m²)	26,5 ± 3,6	26,7 ± 3,3	0,600

*Student t Testi

**Ortalama ± Standart Sapma

Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü, ileri derecede preterm doğum grubunda 43 (%31,6) hastada var iken, 93 (%68,4.) hastada saptanmadı. Geç preterm doğum grubunda ise preterm doğum öyküsü 46 (%28,9) hastada saptanırken, 113 (%71,1) hastada tespit edilmedi. Her iki sub grubun, erken doğum öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların ileri derecede preterm – geç preterm doğum gruplarında preterm doğum öykülerinin karşılaştırılması

	İleri Derecede Preterm Doğum Yapanlar n (%)**	Geç Preterm Doğum Yapanlar n (%)**	p *
- Erken Doğum Öyküsü			
kEvet	43 (31,6)	46 (28,9)	0,616
aHayır	93 (68,4)	113 (71,1)	

*Ki-kare testi

**Satır yüzdesi

Preterm doğum eylemine etki eden faktörleri belirlemek için yaptığımız lojistik regresyon analizinde; yaş için odds ratio (OR) = 0,901 (%95 güven aralığında (GA): 0,864 – 0,938), boy için OR = 0,728 (%95 GA: 0,682 – 0,777), VKİ için OR = 0,630 (%95 GA: 0,575 – 0,690) ve preterm doğum öyküsü için OR = 3,637 (%95 GA: 1,800 – 7,350) olarak saptandı (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Preterm doğuma etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	β^*	OR**	%95 GA***	p****
Yaş	-0,105	0,901	0,864 – 0,938	<0,001
Boy	-0,318	0,728	0,682 – 0,777	<0,001
VKİ	-0,463	0,630	0,575 – 0,690	<0,001
Erken Doğum Öyküsü	1,291	3,637	1,800 – 7,350	<0,001

*Lojit Katsayısı, **Odds Ratio, ***Güven Aralığı, ****Lojistik Regresyon Analizi

Preterm doğuma etki eden değişkenler Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) analizi ile değerlendirildiğinde; yaş için eğri altında kalan alan (area under the curve = AUC) değeri 0,667; VKİ için AUC değeri 0,763; boy için AUC değeri 0,708 ve erken doğum öyküsü için AUC değeri 0,604 bulundu. Her bir değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.8, Şekil 4.1).

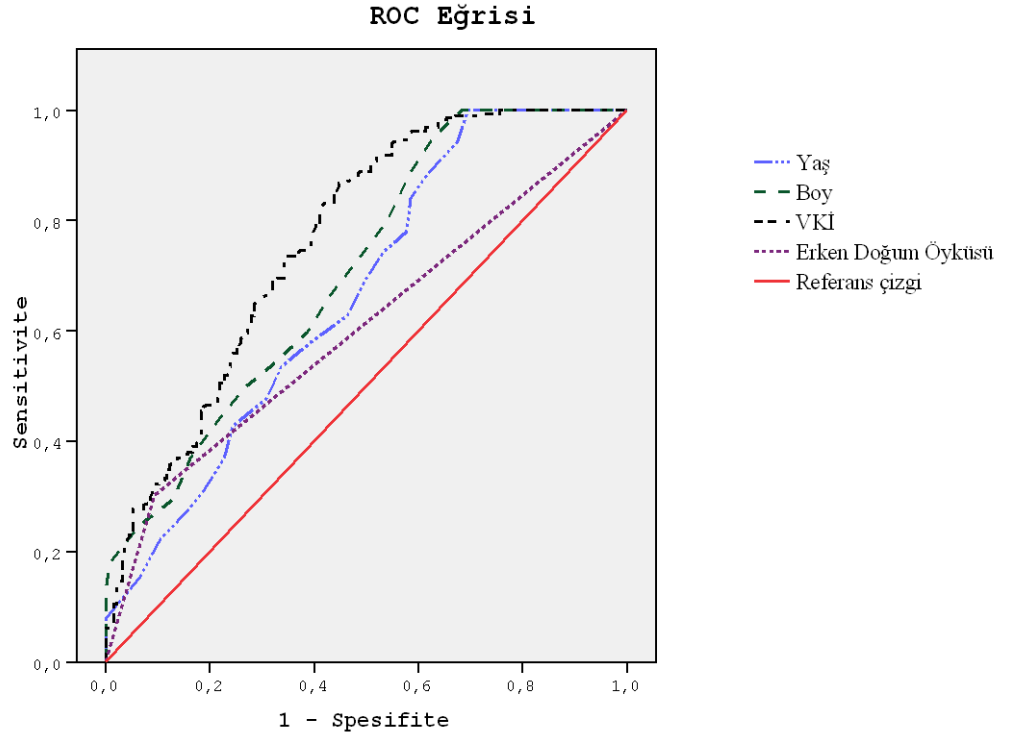
Tablo 4.8. Preterm doğuma etki eden faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi

	AUC*	%95 GA**	p***
Yaş	0,667	0,621 – 0,713	<0,001
Boy	0,708	0,665 – 0,752	<0,001
VKİ	0,763	0,723 – 0,804	<0,001
Erken Doğum Öyküsü	0,604	0,557 – 0,651	<0,001

*Eğri Altında Kalan Alan

**Güven Aralığı

***ROC Analizi



Şekil 4.1. Preterm doğuma etki eden faktörlerin ROC eğrisinde gösterilmesi

Preterm doğuma etki eden değişkenlerden boy ve VKİ için sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve Accuracy (doğruluk) değerleri; boy değişkeninde en iyi kestirim noktası 165,5 cm için sensitivite 0,95; spesifite 0,37; PPD % 64; NPD % 86 ve Accuracy % 68,5 olup; VKİ değişkeninde ise en iyi kestirim noktası olan 30,5 kg/m² için sensitivite 0,87; spesifite 0,55; PPD % 70; NPD % 78 ve Accuracy ise % 72,4 olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Boy ve VKİ değişkenleri kullanılarak preterm doğuma yönelik hesaplanan performans değerleri

		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Accuracy
Boy (cm)	152,5	0,13	1,0	1,0	0,49	0,524
	165,5	0,95	0,37	0,64	0,86	0,685
	166,5	1,0	0,32	0,64	1,0	0,691
VKİ (kg/m²)	21,3	0,06	1,0	1,0	0,44	0,487
	30,5	0,87	0,55	0,70	0,78	0,724
	34,7	1,0	0,24	0,61	1,0	0,654

5. TARTIŞMA

Neonatal bakım ünitelerinde günden güne artan tıbbi ve teknolojik gelişmeler ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımında önemli gelişmeler yaşanmaya başladı. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen preterm doğum oranlarında azalma elde edilememesi erken doğum veya preterm eylem öngörüsünde bulunmak birçok obstetrisyenin primer amaçlarından biri haline gelmiştir.

Son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma görülmektedir. Bu durum yardımcı üreme teknikleri ile çoğul gebelik oranlarının ve obstetrik invazif yaklaşım veya girişimlerin sıklıklarında ki artmadan kaynaklanmaktadır (3). Türkiye’de erken doğum oranları yaklaşık olarak %8-10 arasında değişmektedir. Çalışmamızda ise hastanemizde erken doğum oranları %13,6 olarak bulunmuş olup, bu da hastanemizin tersiyer merkez olarak çeşitli il ve hastanelerden sevk edilen hastaları kabul ediyor olmamızdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle preterm doğum için yüksek riskli grubu belirleyerek, preterm doğumları ve komplikasyonları önlemek doğum hekimliğinin en önemli konularından biridir.

Daha önce, spontan preterm doğuma neden olabilecek faktörler (bekar anneler, düşük sosyo-ekonomik durum, anksiyete, depresyon, yaşamı etkileyen olaylar (boşanma, ayrılık, ölüm vb.), gebelik sırasında batın cerrahisi, mesleki statü (dik duruş, endüstriyel makinelerin kullanımı, fiziksel efor, zihinsel veya iş ya da çalışma koşulları ile ilgili çevresel stres), çoğul gebelik, polihidramnios, uterin anomaliler, uterus leiomyomu, intrauterin Dietilstilbestrol (DES) maruziyeti, ikinci trimester düşük öyküsü, servikal cerrahi öyküsü, erken servikal dilatasyon veya silinme (kısa servikal uzunluk), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, pyelonefrit, apandisit, pnömoni gibi sistemik enfeksiyonlar, bakteriüri, periodontal hastalıklar, plasenta previa, plasenta dekolmanı, vajinal kanama (özellikle birden fazla trimesterde devam eden), erken doğum öyküsü, madde bağımlılığı, sigara içme, maternal yaş (<18 veya > 40), kötü beslenme ve düşük VKİ, maternal kısa boy, yetersiz doğum öncesi bakım, anemi (hemoglobün <10 g / dl), aşırı uterin kontraktilite, düşük eğitim düzeyi, genotip, fetal anomali, IUGR, çevresel faktörler (ısı, hava kirliliği))’den bahsetmiştik (17). Bu etiyolojik faktörler, erken doğum veya eyleme hangi düzeyde neden olduğunu gösteren farklı etiyolojik faktörler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Biz bu çalışmamızda, maternal boy kısalığı ve düşük VKİ’nin preterm doğum öngörüsünde kullanılıp – kullanılmayacağını değerlendirmek istedik. Tüm verilere

baktığımızda ise kısa boy uzunluğuna sahip veya düşük VKİ'ne sahip anne adaylarının erken doğum için risk oluşturduğunu ortaya koyduk.

Preterm doğum veya eylem etyolojisinde en önemli demografik faktörün genç anne yaşı, özellikle 19 yaş ve altı anne adaylarında erken doğumun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32,103). Lao ve arkadaşının yaptığı çalışmada, 19 yaş ve altı doğum yapan 613 tekil gebelik incelenmiş olup, kısa boya sahip genç gebelerin, uzun boya sahip gebelere oranla daha fazla erken doğum yaptıkları ortaya konulmuştur (32). Bizim çalışmamızda preterm doğum yapan ortalama anne yaşı $26 \pm 5,4$ olarak tespit edilmiş olup, gün geçmesi doğum yapan anne yaşları $30,3 \pm 7,3$ 'dur. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Yani genç yaşa sahip annelerin, ileri yaşa sahip annelere oranla daha fazla erken doğum yapma riski mevcut olarak saptandı.

Önceden erken doğum öyküsü olan gebelerin, tekrar gebe kaldıklarında erken doğum riskinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (104, 105, 106). Schaaf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, daha önceden erken tekil doğum öyküsü mevcut olan, gebelerin bir sonra ki gebeliklerinde yaklaşık 3 kat erken doğum riskinin arttığı; ayrıca erken tekil doğum doğum öyküsü mevcut olup, bir sonra ki gebeliğinde çoğul gebeliğe sahip olanların erken doğum riskinin daha da arttığı gösterilmiştir (104). El-Bastawissi ve arkadaşlarının ABD' de yaptıkları çalışmada ise preterm doğum öyküsü olan gebelerde, preterm doğum riskini $OR=6$ olarak bildirmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda da erken doğum öyküsüne sahip gebelerin tekrarlayan gebelikleri, gün geçmesi gebeler ile karşılaştırıldığında erken doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptandı ($p<0,001$) ve $OR=3,637$ olarak bulundu.

Lao ve arkadaşlarının, genç hastalarda yaptıkları ve maternal boy uzunluğu ile erken doğum arasında ki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada 19 yaş ve altında tekil doğum yapan 613 hasta incelenmiş, maternal boy uzunlukları yüzdeler boy dilimlerine ayrılarak doğum haftaları değerlendirilmiştir. Çalışmada, genç annelerde erken doğum riskinin arttığı ve erken doğum riskinin maternal boy uzunluğu ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu risk artışının, genç annelerin tam olarak gelişmemiş anatomik ve vücut yapısına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (32). Zhen Han ve arkadaşlarının yaptıkları bir maternal boy uzunluğunun erken doğuma ve düşük doğum ağırlıklı fetüse neden olabilirdiğinin değerlendirildiği metaanalizde,

kısa boya sahip gebelerin erken doğurduğu, ayrıca uzun boylu gebelere nazaran daha erken doğum yaptıklarını ortaya koymuşlardır (51). Çalışmamızda preterm eylem yapan grupta bulunan gebelerin tamamının boyu 166.5 cm'nin altında, gün geçmesi doğum yapan grupta bulunan gebelerin tamamının boyu ise 152,5 cm'nin üzerinde saptandı. En iyi kestirim noktası (spesifite ve sensitivitenin toplamının en yüksek olduğu değer) olarak belirlediğimiz boy değeri olan 165,5 cm kullanıldığında sensitivite 0,95 (preterm doğum yapanların %95'ini hasta olarak yakalayabiliyor), ancak spesifite değeri 0,37 olup gün geçmesi doğum yapanların %37'sini yakalayabilme kapasitesine sahip olarak tespit edildi. PPD % 64; NPD ise % 86 olarak bulundu. En iyi kestirim noktası olarak belirlenen bu değeri kullandığımızda ise erken doğum öngörüsü açısından testin doğruluğu (accuracy) % 68.5 olarak tespit edildi.

Ehrenberg ve arkadaşlarının obez gebelerde, erken doğum riski ve uterin aktiviteyi değerlendirdikleri çalışmada, maternal obezite ve VKİ arttıkça uterin aktivite ve kontraksiyon fraksiyonunun azaldığı buna bağlı olarak normal / düşük VKİ'li gebelere nazaran 35nci gestasyonel hafta öncesi erken doğum oranının daha az görüldüğünü saptamışlardır (107). Zhang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise travay takibine alınan VKİ yüksek gebelerin doğumun ilk evresinde gecikmeler yaşandığı böylelikle sezaryen oranlarının normal / düşük VKİ'li gebelere nazaran daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (OR = 3.54). Zhang ve arkadaşları doğumun ilk evresindeki gecikmeleri ve artan sezaryen oranlarını obez gebelerdeki myometriyum kasılmasında ki zayıflığa ve Ca^{+2} konsantrasyonunda ki düşüklüğe bağlamışlardır (108). İsveç'te Cnattingius ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bölgesel çalışmada ise VKİ arttıkça spontan erken doğum riskinin de eş zamanlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olduğunda OR = 1.58 olarak bulunmuştur (109). Çalışmamızda preterm eylem yapan grupta bulunan gebelerin tamamının VKİ, $34,7 \text{ kg/m}^2$ nin altında, gün geçmesi doğum yapan grupta bulunan gebelerin tamamının VKİ ise $21,3 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde saptandı. En iyi kestirim noktası (spesifite ve sensitivitenin toplamının en yüksek olduğu değer) olarak belirlediğimiz VKİ değeri olan $30,5 \text{ kg/m}^2$ kullanıldığında sensitivite 0,87 (preterm doğum yapanları %87'sini hasta olarak yakalayabiliyor), ancak spesifite değeri 0,55 olup gün geçmesi doğum yapanların % 55'ini yakalayabilme kapasitesine sahip olarak tespit edildi. PPD % 70; NPD ise % 78 olarak bulundu. En iyi kestirim noktası olarak

belirlenen bu değeri kullandığımızda ise erken doğum açısından testin doğruluğu % 72.4 olarak tespit edildi.

Preterm doğuma etki eden değişkenlerden olan ve çalışmamızın ana değerlendirme kriterleri olan VKİ ve maternal boy uzunluğunu ROC analizi ile değerlendirdiğimizde; VKİ için AUC değeri 0,763; boy için ise AUC değeri 0,708 olarak tespit ettik. Böylece her iki öngörü kriteri preterm doğumu tespit etme ayırım gücü açısından iyi olarak değerlendirilirken, VKİ kriteri maternal boy uzunluğuna göre daha kullanılabilir kriter olarak tespit edildi.

Çalışmamızda, preterm doğum öngörüsünde kullanmak üzere değerlendirdiğimiz iki kriterde erken doğum ayırım gücü açısından iyi düzeyde anlamlı değerlendirildi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preterm doğum öngörüsünde kullanabilmek amacıyla değerlendirdiğimiz VKİ ve maternal boy uzunluğu hakkında literatürde çok farklı değerler ve sonuçlar bulunmaktadır. Ülkemizde her iki kriter için ortalama bir değer elde edilebilmesi için, öncelikle normal gebelik süresince, gebelik haftalarına göre özellikle gebelik süresinde kazanılan kilo oranlarına göre VKİ ve gebelerin maternal boy uzunluklarının dağılımının bilinmesi gerekmektedir.

Yüksek riskli gebeler için birçok araştırma yapılmıştır, ancak preterm doğumların, bir çoğunun risksiz gebelerde olduğu düşünülür ise, preterm doğum ve komplikasyonlarını azaltmak amacıyla VKİ ve maternal boy uzunluklarına göre gebeliğin başından itibaren hastaların yakın takibi uygun bir yaklaşım olacaktır. Preterm doğumu belirlemek için, risk grubu olmayan gebeler için VKİ ve maternal boy uzunluklarını kriter alan birçok çalışma gerçekleştirilmiş ancak bölgesel farklılıklar, gebelerin diğer risk faktörleri nedeniyle net bir kestirim noktası ortaya konulabilmiş değildir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz maternal boy ve VKİ değişkenleri, preterm doğumu öngörme açısından analiz sonucunun iyi düzeyde gerçek değere yakın olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda maternal boy kısalığı ve düşük VKİ değerlerinin preterm doğum için risk faktörü oldukları her ne kadar ortaya konulmuşsa da; bu değişkenler farklı toplum ve bölgelerde de değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5.
2. American College of Obstetrics and Gynecologist Committee Opinion. Use of the progesteron to reduce preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 2004, 84(1): 93-94.
3. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998 339: 1434.
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Preterm Birth*. Mc Graw-Hill Companies. 2001; 689-727.
5. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168-178.
6. Kesim M, Karlık İ, Yalcın A, Çalışkan K. Kliniğimizdeki perinatal mortalite oranlarının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi*. 1996, 4(2): 88-93.
7. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:467-71.
8. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, 18(3): 200-203.
9. Karlık İ, Kesim M, Erol M. Fotal solunum hareketleri ile erken doğum eyleminin izlenmesi. *Kadın Doğum Dergisi*. 1995, 11(1): 8-11.
10. Prasad M, Al-Taher H. Maternal height and labour outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2002 Sep;22(5):513-5.
11. Gelişen O. Erken Doğum. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji CG*. (e.d.)/ Beksac MS, Demir N, Koc A. in: *OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 2001: 1149-1155.
12. Reddy U, Rossiter J. Gebelik oncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirme.in: *John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı*. Nicholas CL, Abraham NM, Edward EW. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1-20.

13. Wright L, Vohr BR, Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology. Avery's Diseases Of The Newborn. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. 8th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 1-8.
14. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun;17(3):146-52.
15. Sun L, Yue H, Sun B, Han L, Qi M, Tian Z, Lu S, Shan C, Luo J, Fan Y, Li S, Dong M, Zuo X, Zhang Y, Lin W, Xu J, Heng Y; Huai'an Perinatal-Neonatal Study Group. Estimation of birth population-based perinatal-neonatal mortality and preterm rate in China from a regional survey in 2010. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(16):1641-8.
16. Neyzi O, Ertuğrul T. Preterm Doğanlar ve İntrauterin Büyüme Geriliği.in: *Pediatri 1. Cilt, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 368-384.*
17. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010 Feb;362(6):529-35.
18. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 May;20(3):182-7.
19. Kramer MS(1), Séguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000 Jul;14(3):194-210.
20. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr.* 2004, 54(1): 45-49.
21. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(5): 402- 408.
22. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013 Jan 24;346:f108.
23. Abramovici A, Gandley R, Clifton R, Leveno K, Myatt L, Wapner R, Thorp J Jr, Mercer B, Peaceman A, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Saade G, Sorokin Y; the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human

Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*. 2014 Dec 17.

24. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med (Tokyo)*. 2013 May;15(3):115-21.

25. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod*. 2003, 68 (6): 2274-2280.

26. Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M. Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med*. 2001; 46: 1031-1039.

27. Dayan J, Creveuil C, Helicovie ZM. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol*. 2002; 155:293-301.

28. Gouin K, Murphy K, Shah PS; Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):340.e1-12.

29. Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*. 1993, 7(2): 111-113.

30. Koo YJ, Ryu HM, Yang JH, Lim JH, Lee JE, Kim MY, Chung JH. Pregnancy outcomes according to increasing maternal age. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;51(1):60-5.

31. Erken Doğum Eylemi. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji, Gibbs RS (Editor), Karlan YB (Editor), Haney AF (Editor), Nygaard EI (Editor). 10. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010.

32. Lao TT, Ho LF. Relationship between preterm delivery and maternal height in teenage pregnancies. *Hum Reprod*. 2000 Feb;15(2):463-8.

33. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet. Gynecol*. 2004, 104(4): 727-733.

34. Fox NS, Saltzman DH, Gerber RS, Stern E, Klauser CK, Rebarber A. Prediction of spontaneous preterm birth in patients with congenital uterine anomalies

using combined fetal fibronectin and cervical length. *Am J Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;1(1):47-52.

35. Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, Lackritz E, Friberg IK, Howson CP; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S6.

36. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug;173(2):597-602.

37. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Oct;104(10):1203-7.

38. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178–193.

39. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007–1019.

40. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996;20:401–408.

41. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:411–428.

42. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol*. 2001 Oct;25(5):295-309.

43. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 1;2:CD006178.

44. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183(3): 662-668.

45. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacteriel vaginosis and vaginal microorganismns in idiopatic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol.* 1994; 23: 176-186.
46. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28: 581-591.
47. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):379-85.
48. Buchmayer SM, Sparen P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191(4): 1225-1231.
49. Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov;86(5):744-8.
50. Hashim TJ, Moawed SA. The relation of low birth weight to psychosocial stress and maternal anthropometric measurements. *Saudi Med J* 2000;21:649–54.
51. Han Z, Lutsiv O, Mulla S, McDonald SD. Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 Aug;34(8):721-46.
52. Moore TR: Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 19: 64-72, 1995.
53. Romero R, Gomez R, Baumann P, et al. The role of infection and cytokines in preterm parturition in Chwalisz K and Garfield RE (eds) *Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth* Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1993: 197.
54. Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190(6): 1504-1508.
55. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 27(3): 185-193.

56. Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S, et al. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-labor rupture of membranes: a prospective study. *Am J Reprod Immunol.* 2004, 51(3): 220-225.
57. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum.in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişci HA, Gokşin E, Durukan T, Ustay K, Ayhan A, Gurgan T, Onderoğlu LS. Guneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480.
58. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004, 31(1): 125-139.
59. McGregor JA, Fench JJ. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 157-166.
60. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2000, 96(4): 490-497.
61. Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2000, 43(5): 264-271.
62. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, et al. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni.* 2003 34; 1: 13-18.
63. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2000, 43(4): 746-758.
64. Daskalis J, Papantoiou NE, Koutsodimas NB, Antsaklis G. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynecol.* 2000; 20(4): 347-353.
65. Koenn ME. Fetal fibronectin. *Clin Lab Sci.* 2002 Spring; 15(2):96-98.
66. Lockwood CI, Senjei AE, Dirche MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991. 325: 669.
67. Di-Stefano L, Carta G, Di Paolantonio L, et al. Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999; 26(3-4): 187-189.

68. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183(6):1480-1483.
69. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol.* 2001, 97(2): 225-228.
70. Malak TM, Sizmur F, Bell SC, Taylor DJ. Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *Br J Obstet Gynecol.* 1996, 103(7): 648-653.
71. Stevens AO, Chauhan SP, Magann EF, et al. Fetal fibronectin and bacterial vaginosis are associated with preterm birth in women who are symptomatic for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190(6): 1582-1587.
72. Goldenberg RL, Iams J, Das A, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182(3): 636-643.
73. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002, 81(1): 58-63.
74. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175(5): 1146-1151.
75. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178(5): 1035-1040.

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

77. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum.in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480.

78. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manuel examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.*1997, 177(4): 723-730.

79. Volumenie JL, Luton D, De Spirlet M, et al. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopatic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004,10; 117(1): 33-37.

80. Carbonne B. Is ia possible to improve diagnostic and prognostic criteria of preterm labour ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 15;117 Suppl 1:S6-9.

81. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length.*Am J Obstet Gynecol.* 1990, 163(3): 859- 867.

82. Gramellini D, Fieni S, Molina E, et al. Transvaginal sonographic cervical length changes during normal pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2002, 21(3): 227-232.

83. Ermiş H, Has R, Kalelioğlu İ, et al. Düşük riskli telik gebeliklerde 20-24. gebelik haftaları arasında sonografik servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum eyleminin belirlenmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi.*2002; 16: 73-83.

84. Ozdemir İ, Demirci F, Yucel O. Düşük riskli tekil gebelerde 20-24. haftalarda transvaginal servikal uzunluk ölçümü ve servikal hunileşme ile preterm doğumun ongorulmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji.* 2003 7;1-2: 15-19.

85. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Transvaginal sonography in prediction of preterm delivery in patients presenting with signs and symptoms of preterm labor. *Ginekol Pol.* 2001, 72(10): 778-782.

86. El-Ardat MA, Gavrankapetanovic F, Abou El-Ardat KA, Dekovic S, Murtezic S, Mehmedbasic E, Hiros N. Ultrasound measurement of cervical length as

predictor of threatened preterm birth: a predictive model. *Acta Inform Med.* 2014 Oct;22(5):306-8.

87. Yazıcı G, Yıldız A, Tiras MB, et al. Comparison of transperineal and transvaginal sonography in predicting preterm delivery. *J Clin Ultrasound.* 2004, 32(5): 225-230.

88. Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, et al. Does cervical length at 13-15 weeks gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 21 (2): 128-134.

89. Mara M, Dohnalova A, Zizka Z, et al. Prediction of premature labor multifactorial analysis of a prospective clinical study. *Cesks Gynecol.* 2002, 67(2): 58-65.

90. Cobian- Sanchez F, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. Second-trimester uterine artery doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 24(4): 435-439.

91. Ancel PY. Perspectives in the prevention of premature birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov 15;117 Suppl 1:S2-5.

92. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004, 16(6): 459-463.

93. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 5;2:CD004352.

94. Guleş NC, Caylarbaşı B, Oral O, Tuğrul S. Erken doğum tehdidi olgularında ritodrin ile idame oral tokolitik tedavinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni.* 2002. 33; 2: 12-16.

95. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane database Syst Rev.* 2004; (3): CD004071.

96. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 6;6:CD004452.

97. Chawanpaiboon S, Pimol K, Sirisomboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Jul;37(7):787-91.

98. Şener T. Servikal serklaj gerekli midir? Ultrasonografi Obstetrik ve jinekoloji. 2003, 7(3-4):17-20. 99. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004, 5; 363 (9424): 1849-1853.

100. Newman RB, Krombach RS, Souka AP, et al. Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 634-640.

101. Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181(4): 809-815.

102. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191(4):1311-1317.

103. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. *Human Reprod.* 1999, 14: 2891-2894.

104. Schaaf JM, Hof MH, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Recurrence risk of preterm birth in subsequent twin pregnancy after preterm singleton delivery. *BJOG.* 2012 Dec;119(13):1624-9.

105. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA.* 2000 Mar 22-29;283(12):1591-6.

106. El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK, Frederick IO, Xiao R, Williams MA. History of fetal loss and other adverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *Matern Child Health J.* 2003, 7(1): 53-58.

107. Ehrenberg HM(1), Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Dombrowski MP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal

Medicine Units Network (MFMU). Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009 Jan;113(1):48-52.

108. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG.* 2007 Mar;114(3):343-8.

109. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013 Jun 12;309(22):2362-70.

110. BCBSMS, Acute and Maintenance Tocolysis – 2013, http://www.bcbsms.com/com/bcbsms/apps/PolicySearch/views/ViewPolicy.php?&noprint=yes&path=/policy/emed/Tocolysis_with_IV_or_SQ_Terbutaline.html (05 May 2015)

111. FDA, Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor - 2011, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm> (05 May 2015)