



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM EYLEMİN

BELİRLENMESİNDE TROMBOSİT

DAĞILIM HACMİNİN PROGNOSTİK

DEĞERİ

Dr. Ahmet Karabulut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

PRETERM EYLEMİN
BELİRLENMESİNDE TROMBOSİT
DAğILIM HACMİNİN PROGNOSTİK
DEğERİ

Dr. Ahmet Karabulut

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Alan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. PRETERM DOĞUM TANIMI	4
2. EPİDEMİYOLOJİ	6
3. FİZYOPATOLOJİ.....	7
4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
5. PRETERM DOĞUM SEMPTOM VE BULGULARI.....	14
6. BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER.....	15
7. PRETERM EYLEMDE PLATELETLERİN VE PLATELET İNDEKSLERİNİN ROLÜ.....	18
8. TANI.....	20
9. PRETERM EYLEMDE YÖNETİM VE TEDAVİ	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	44
KAYNAKÇA.....	45

TEŞEKKÜRLER

Bilgisi, tecrübesi ve iletişim becerisiyle bizlere yol gösteren, başımız sıkıştığında her daim yanımızda olan, sahip olduğu tüm bilgi birikimini ve mesleki deneyimini aktarmayı her zaman şevkle yapan, hasta iletişimindeki tecrübeleriyle bize örnek olan, akademik bakış açısı ile bu alanda yetişmemde katkısı olan, kolay ya da zor demeden her türlü vakada sabırla bize eğitim veren değerli hocam, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Yaşam Kemal AKPAK hocamıza,

Benimle tanıştığı ilk günden beri manevi desteğini her daim hissettiğim, bununla kalmayıp tez danışmanlığımı üstlenerek akademik anlamda bana yol gösteren kişi olduğu için onur duyduğum, yardımı ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Murat ALAN'a,

Asistanlık sürecim boyunca tanıştığımız ilk günden beri bana olan inancını, desteğini, fedakârlıklarını hiçbir zaman unutmayacağım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Ece KARABULUT'a

Hayatın getirmiş olduğu karmaşık dünyada desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi ya da kötü her anımda yanımda olan sevgili babam, annem ve ablama,

Bilgilerini ve sahip oldukları deneyimleri bize aktarma konusunda her zaman gayret göstermiş ve cerrahi bir branşta geldiğim bu noktada bana olan katkılarını asla unutmayacağım değerli hocalarıma

Beraber çalışma fırsatı yakaladığım ve bana katkılarını asla unutmayacağım sayın kıdemlilerime, asistanlık sürecim boyunca her daim yanımda bulunarak desteklerini esirgemeyen, bu dört yılı anlamlı ve yaşanabilir kılan sevgili eş kıdemlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İzmir Şehir Hastanesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire ve ebelerimize, poliklinik ve acil birimlerinde yan yana görev yaptığımız sekreterlerimize, ameliyathane ekibine teşekkür ederim.

KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji

PPROM: Erken membran rüptürü

PTE: Preterm eylem

PDW: Trombosit dağılım genişliği

MPV: Ortalama trombosit hacmi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PTD: Preterm doğum

PEMR: Preterm erken membran rüptürü

HPAA: Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks

SPD: Spontan preterm doğum

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

EMR: Erken membran rüptürü

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

IL: İnterlökin

TNF: Tümör nekrozis faktör

TV-USG: Transvajinal ultrason

IVF/ICSI: In vitro fertilizasyon / İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

AFP: Alfa-fetoprotein

PPD: Pozitif öngörü değeri

NPD: Negatif öngörü değeri

PLT: Trombosit

PLR: Trombosit-lenfosit oranı

NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

FFN: Fetal fibronektin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preterm eylem bulgularının ortaya çıkma sıklığı.....	15
Tablo 2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	26
Tablo 3. Ölçüm Değerlerinin Dağılımı	28
Tablo 4. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. Preterm Riskini Öngörmeye PDW Testleri ve ROC Curve Sonuçları.....	34
Tablo 6. Gruplara Göre Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 7. Preterm Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi	39



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preterm zamanı dağılımı.....	27
Şekil 2. Grup dağılımı.....	27
Şekil 3. Gruplara göre yaş dağılımı.....	32
Şekil 4. Gruplara göre bebek kilosu dağılımı.....	32
Şekil 5. Gruplara Göre PDW Ölçümleri Karşılaştırılması.....	33
Şekil 6. Gruplara göre PDW değerleri dağılımı.....	33
Şekil 7. Preterm varlığını öngörmeye PDW ölçümünün ROC eğrisi.	34
Şekil 8. Grupların WBC dağılımı.....	37
Şekil 9. Grupların NEU dağılımı	37
Şekil 10. Grupların MONO % dağılımı	38

ÖZET

AMAÇ: Preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ve neonatal mortalite gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilidir. İnflamasyon ile preterm doğum tehdidi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Preterm eylem riski olan kadınlarda preterm doğum tahmini için noninvazif, basit ve duyarlı belirteçler gereklidir. Bu çalışmanın amacı, preterm eylemi olan hastalarda serum belirteçlerinden platelet dağılım genişliğinin preterm doğumu öngörmeye yeni bir belirleyicisi olarak faydalı olup olmadığını değerlendirmek ve spontan preterm doğumun öngörülmesi için çeşitli serum inflamatuvar belirteçlerin klinik etkinliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Preterm doğum tanısı konan hastalar preterm doğum (hasta) ve term doğum (kontrol) grubuna ayrıldı. İki grup, başvuru sırasında elde edilen serum belirteçleri (özellikle PDW) klinik özellikler ve düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Bu retrospektif kesitsel çalışmaya, kontrol grubu olarak sağlıklı gebeliğinde doğum yapan gebeler dahil edilmesi planlandı. Çalışma grubu doğumdaki gestasyonel yaşına göre 37 haftadan önce doğum yapan gebelerin dahil edilmesi planlandı. Klinik ve laboratuvar verileri gruplar arasında karşılaştırılacaktır.

BULGULAR: Preterm ve term grup karşılaştırıldığında yaş, PDW, WBC, MONO %, EOS %, HGB ve RDW ölçümleri preterm üzerine bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. $PDW \geq 17$, erken doğum eylemini %76,92 duyarlılık ve %50,13 özgüllükle tahmin edebileceğini göstermiştir.

SONUÇ: Preterm eylem grubunda PDW değerlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiş ve bu durum, inflamasyon ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar, PDW'nin maternal inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabileceğini ve preterm eylem patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, ön bulgularımız $PDW \geq 17$ erken doğum eylemini %76,92 duyarlılık ve %50,13 özgüllükle tahmin edebileceğini gösterdi.

ANAHTAR KELİMELER: PDW, Preterm eylem, Obstetri, Trombosit dağılım genişliği

ABSTRACT

AIM: Preterm labor is associated with adverse neonatal outcomes such as low birth weight, preterm birth, and neonatal mortality. The relationship between inflammation and threatened preterm labor (TPL) is well-established. There is a critical need for non-invasive, simple, and sensitive biomarkers to predict preterm birth in women at risk of preterm labor. This study aims to evaluate the utility of platelet distribution width (PDW), a serum biomarker, as a novel predictor of preterm birth in patients with preterm labor. Additionally, it seeks to compare the clinical efficacy of various serum inflammatory markers in predicting spontaneous preterm birth.

MATERIALS AND METHODS: Patients diagnosed with preterm labor were divided into two groups: those who delivered preterm and those who delivered at term. The two groups were compared based on clinical characteristics and the levels of serum markers, specifically PDW, obtained at admission. In this retrospective cross-sectional study, healthy pregnant women who delivered at term were planned to be included as the control group. The study group was intended to consist of pregnant women who delivered before 37 weeks of gestational age. Clinical and laboratory data will be compared between the groups.

RESULTS: When the preterm and term groups were compared, variables such as age, PDW, WBC, percentage of monocytes (MONO%), percentage of eosinophils (EOS%), hemoglobin (HGB), and red cell distribution width (RDW) were identified as independent risk factors for preterm birth. A PDW value of ≥ 17 demonstrated the ability to predict preterm labor with a sensitivity of 76.92% and a specificity of 50.13%.

CONCLUSION: In the preterm labor group, PDW values were observed to be significantly elevated, highlighting the potential relationship between inflammation and platelet activation. These findings suggest that PDW may serve as an indicator of maternal inflammatory response and play a critical role in the pathophysiology of preterm labor. Consequently, our preliminary results demonstrated that a PDW value of ≥ 17 could predict preterm labor with a sensitivity of 76.92% and a specificity of 50.13%.

KEYWORD: Platelet Distribution Width (PDW), Preterm Labor, Obstetrics

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), preterm doğumu, gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelen tüm doğumlar olarak tanımlamaktadır ¹. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG), 2020 bülteninde, 20 hafta 0/7 gün ile 36 hafta 6/7 gün arasındaki gebelik sürecinde gerçekleşen doğumları preterm olarak tanımlamaktadır.² Dünya genelinde her yıl 15 milyon bebek preterm doğumla dünyaya gelirken, güvenilir verilere sahip hemen hemen tüm ülkelerde son yirmi yılda preterm doğum oranlarında artış gözlemlenmiştir; küresel preterm doğum oranı ise %11 seviyesine ulaşmıştır.³ Türkiye'deki verilere bakıldığında, preterm doğum insidansının dünya genelinde bildirilen oranlara benzerlik gösterdiği görülmektedir. Preterm doğumların yaklaşık %70-75'i spontan preterm doğumlar ve erken membran rüptürü (PPROM) kaynaklıdır. Geriye kalan yaklaşık %20-25'lik kısmı ise fetal veya maternal komplikasyonlar sebebiyle gerçekleştirilen, iatrojenik preterm doğumlar tarafından oluşturulmaktadır.⁴ PTE ile abortus arasındaki sınır, birçok merkez ve kaynaktan farklılık göstermesine rağmen, genel olarak 20. gebelik haftasından sonra gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak kabul edilmektedir.⁵

Preterm doğum, yenidoğan ölümlerinin başlıca nedenlerinden biri olup antenatal dönemde hastane yatışlarının en yaygın sebebinin oluşturmaktadır. Preterm doğum, bebeklerde görülen morbidite ve mortalite vakalarının dörtte üçünü oluşturmaktadır. Preterm doğum, yani yeterince gelişmemiş bir fetüsün doğumu, her yıl dünya genelinde yaklaşık 13 milyon doğumu etkilemektedir.⁶

ABD verileri incelendiğinde, gerçekleşen tüm canlı doğumların %9.57'sinin preterm olduğu ve her yıl yaklaşık 550.000 preterm doğumun meydana geldiği rapor edilmektedir. Türkiye verilerine bakıldığında, preterm doğumların tüm doğumların %11'ini oluşturduğu ve bu oranların dünya genelinde bildirilen insidans oranlarına benzerlik gösterdiği görülmektedir.⁷

Preterm doğum, tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülen ve önemli bir neonatal morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir.⁸ Yenidoğan dönemindeki ölümlerin yaklaşık %70'inden, bebek ölümlerinin üçte birinden ve çocukluk

döneminde görülen uzun süreli nörolojik bozuklukların yaklaşık yarısından preterm doğum sorumlu tutulmaktadır.⁹

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesiyle, çok erken doğum haftasında dünyaya gelen bebeklerin hayatta kalma oranlarında artış sağlanmıştır.¹⁰ Ancak, bu bebeklerde uzun dönem morbidite oranları, miadında doğan bebeklere kıyasla çok daha yüksektir; özellikle nörolojik ve gelişimsel bozukluklar gibi sorunlar daha yaygın olarak görülmektedir.¹¹

Preterm doğumun sağlık ve ekonomik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, preterm doğumu öngörmek için kullanılan testler büyük önem taşımaktadır. Ancak, preterm doğum riski yüksek olan gebelikleri doğru bir şekilde tahmin edebilecek yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip tek bir test henüz mevcut değildir. Birden fazla testin kombinasyonu, klinik tahminin doğruluğunu artırabilir. Bu testler, asemptomatik yüksek riskli kadınlara progesteron uygulanması veya servikal serklaj gibi müdahalelerin yapılmasına olanak tanıyarak ve gerekliyse gebenin üçüncü basamak bir merkeze transfer edilmesini sağlayarak, birçok neonatal morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.¹⁰

Uluslararası konsensuslar tarafından preterm doğumların engellenmesi gerektiği hakkında ortak bir görüş, olsa da günümüzde obstetrideki tüm gelişme ve ilerlemelere rağmen ne yazık ki preterm eylem insidansı tam olarak azaltılamamıştır.¹²

Spontan preterm doğumun nedenleri tam olarak açıklanamamış olsa da patogeneizde dört ana mekanizmadan söz edilmektedir: maternal veya fetal stres sonucu maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu (%30), enfeksiyon veya inflamasyon (%40), dekolman ya da desidual kanama (%20), ve uterus mekanik gerilme (%10).¹³

Doğum öncesinde meydana gelen enfeksiyonun, erken doğumun başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Erken doğumun sık karşılaşılan nedenlerinden biri de anne ve bebek arasındaki inflamasyondur. Amniyotik sıvıya mikrobiyal invazyonun, lökositlerin bu bölgeye çekilmesini ve sitokin üretimini artırdığı; bu durumun da nötrofilleri daha da aktive ederek servikal olgunlaşmayı ve açılmayı, fetal

membranların açığa çıkmasını, zayıflamasını ve prostaglandin salınımını teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu süreç, uterusun kasılmalarını uyararak doğum eylemini başlatmakta ve sonuç olarak erken doğum meydana gelmektedir.¹⁴

Enfeksiyon, preterm doğumun başlamasıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle, tedaviye yönelik stratejiler geliştirmek ve prognozu iyileştirmek amacıyla inflamatuvar yanıtı veya oksidatif stresi erken teşhis etmek büyük önem taşımaktadır.

Gebeliğin oluşumu ve devamı için başarılı bir koagülasyon ve antikoagülasyon dengesi büyük önem taşır. Trombositler, pıhtılaşma faktörleriyle birlikte hemostazın sağlanması ve kanamanın önlenmesinde kritik işlevlere sahip olan dinamik kan bileşenleridir. Trombositler, lökositler ve endotel hücreleriyle etkileşime girer; uyarıldıklarında şekil değiştirerek yüzey alanlarını ve depoladıkları biyoaktif molekülleri artırır, böylece yoğun granül moleküllerini hızla salgırlar.¹⁵ Hemostaz ve tromboz süreçlerindeki kritik rollerinin yanı sıra, son çalışmalar trombositlerin inflamatuvar süreçlere, mikrobiyal savunmaya, yara iyileşmesine, anjiyogeneze ve doku yeniden şekillenmesine de katkı sağladığını göstermektedir.¹⁶ İnflamasyona eşlik eden oksidatif stres, trombositlerin aktivasyonunu tetikleyebilir.^{17,18} Sonuç olarak, trombositlerdeki şekil ve sayısal değişiklikler, Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) değerlerinde de değişimlere neden olacaktır.¹⁹ Trombositlerin diğer hücreleri etkileme kapasitesi ve kronik inflamatuvar yanıtı bağlı olarak geçirdikleri morfolojik değişiklikler, birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabilecekleri anlamına gelebilir.

PTE olan hastalarda serum belirteçlerinden PDW'nin preterm doğumu öngörmeye yeni bir belirleyici olarak yararlılığını değerlendirmeyi ve preterm doğumun öngörülmesinde bu serum inflamatuvar belirtecinin klinik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. PRETERM DOĞUM TANIMI

Preterm doğum, yenidoğan ölümlerinin başlıca sebeplerinden biridir ve antenatal dönemdeki hastane yatışlarının en yaygın nedenidir. ABD’de tüm canlı doğumların %12’si zamanından önce gerçekleşmekte ve bu erken doğumların yaklaşık %50’si preterm doğum eylemi ile başlamaktadır. Preterm doğumun nedenleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Preterm doğumlar, yenidoğan ölümlerinin %70’ini, bebek ölümlerinin %36’sını ve çocuklarda uzun vadeli nörolojik sorunların %25-50’sini oluşturmaktadır. Tıp Enstitüsü’nün 2006’daki raporuna göre, ABD’de erken doğumların tahmini yıllık maliyeti 26,2 milyar dolar olup, prematüre bir bebek başına bu maliyet 51,000 doların üzerinde seyretmektedir. Ancak, hangi kadınların erken doğum yapacağını kesin olarak öngörmek mümkün değildir.²⁰

PTE, gebeliğin 20 hafta 0 gün ile 36 hafta 6 gün arasındaki dönemde servikste silinme ve açılmaya yol açabilecek sıklık ve kuvvette uterin kasılmaların görülmesi olarak tanımlanır. Aynı gebelik haftalarında sonlanan doğumlar ise preterm doğum olarak adlandırılmaktadır. Bazı uzmanlar doğum sınırını ≥ 22 hafta veya yenidoğanın ≥ 500 gram ağırlığında olması şeklinde de kabul edebilmektedir.²¹

Preterm doğum oranı yaklaşık olarak %10 civarındadır. Türkiye’deki çeşitli merkezlerden elde edilen veriler, preterm doğum prevalansının %10-15 arasında değiştiğini ve ülke genelinde %12 civarında olduğunu göstermektedir. Preterm doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olup, konjenital anomali taşımayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75’inden sorumludur.²²

Preterm doğumlar, gebelik haftasına göre dört grupta sınıflandırılır.

- 20 hafta 0 gün- 27 hafta 6 gün arası: ileri derecede erken preterm doğum (tüm preterm doğumların %5,3’ü)
- 28 hafta 0 gün- 31 hafta 6 gün arası: çok erken preterm doğum (tüm preterm doğumların %10,4’ü)
- 32 hafta 0 gün- 33 hafta 6 gün arası: orta derecede erken preterm doğum.

- 34 hafta 0 gün- 36 hafta 6 gün arası ise geç preterm doğum olarak sınıflandırılmaktadır.

Gebelik yaşının doğru belirlenmesi, tanı ve yönetim sürecinde büyük önem taşır. Gestasyonel yaş, genellikle son adet tarihine (SAT) göre hesaplanmaktadır. Ancak, gebeliğin ilk 8 haftasında yapılan ultrason ölçümlerinde ≥ 5 gün, 9-15 hafta aralığında ise ≥ 7 gün fark tespit edilirse, bu durumda gestasyonel yaş, ultrasonografik ölçümlere göre düzeltilmelidir.

Preterm doğumlar, nedenlerine göre spontan ve endike preterm doğum olarak sınıflandırılmaktadır. Endike preterm doğum, doğumların yaklaşık %20-30'unu oluşturur ve genellikle preeklampsi veya fetal büyüme kısıtlılığı gibi anne veya fetüsle ilgili endikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilir. Kalan spontan preterm doğumların ise yaklaşık yarısı spontan PTE nedeniyle, diğer yarısı ise preterm erken membran rüptürü (PEMR) sonucunda meydana gelir.

Spontan preterm doğumun nedenleri tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da patogeneizde dört ana mekanizmanın rol oynadığı belirtilmektedir (Tablo 1). Bu mekanizmalar, PTE, PEMR veya servikal kısalma ile sonuçlanarak preterm doğuma yol açabilirler.²³

Tablo 1: Preterm eylemin mekanizmaları

Mekanizma	Sıklık
Maternal ve fetal stres nedeniyle maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu	%30
Enfeksiyon ve inflamasyon	%40
Dekolman ve desidual kanama	%20
Uterusta mekanik gerilme	%10

2. EPİDEMİYOLOJİ

Preterm doğum oranları dünya genelinde %10-15 arasında değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %5 civarındayken, gelişmemiş ülkelerde %20'ye kadar çıkabilmektedir.²⁴ Dünya çapında her yıl ortalama 15 milyon bebek erken doğmakta ve bu bebeklerden 1 milyonu 5 yaşına gelmeden hayatını kaybetmektedir. 2014 yılında yapılan bir araştırmada, preterm doğumların %80'inin Sahra AltıAfrika ve Güney Asya ülkelerinde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Avrupa ülkelerinde ise bu oran %5-10 arasında gözlenmiştir.²⁵

1990 yılında gerçekleştirilen bir araştırmaya göre, yüksek gelirli ülkelerde 28. haftanın altında doğan prematüre bebeklerin yaklaşık %60'ı yaşamını sürdürmüş olup, bu bebeklerin üçte ikisinde herhangi bir kalıcı hasar görülmemiştir. 28 ile 32. hafta arasında doğan prematüre bebeklerde ise yaşama oranı %95 iken, %90'ında kalıcı hasar tespit edilmemiştir. Buna karşılık, düşük gelirli ülkelerde 28. hafta altında doğan bebeklerin neredeyse tamamı yaşamını yitirirken, 28 ile 32. hafta arası doğanların yalnızca %30'u hayatta kalabilmiştir.²⁵ 28. haftadan önce doğan bebeklerin çoğunun yenidoğan yoğun bakım desteğine ihtiyacı vardır. 28 ile 32. hafta arasında doğan bebekler ise genellikle morbiditelere özgü özel yenidoğan bakımına ihtiyaç duyarlar. Ancak bu bakım olanakları ve gerekli teknik donanımlar çoğunlukla düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunmamaktadır. Erken doğumların büyük bir kısmı 32-36. haftalar arasında gerçekleşirken, bu dönemde doğan bebeklerin çoğu yeterli destekleyici bakım ile yoğun bakıma ihtiyaç duymadan yaşamını sürdürebilmektedir.²⁵

Tekil ve ikiz gebeliklerde preterm doğum oranları farklılık göstermektedir. ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmaya göre, tekil gebeliklerde preterm doğum oranı %9,7 iken, ikiz gebeliklerde bu oran %56,6'ya çıkmaktadır. Ayrıca, 32. hafta öncesinde doğum yapanlar incelendiğinde, tekil gebeliklerde bu oran %1,5 iken, ikiz gebeliklerde %11,3 olarak kaydedilmiştir.²⁶

Preterm doğum kaynaklı komplikasyonlar, beş yaş altındaki çocuk ölümlerinin %18'ine neden olmaktadır.²⁵ Beş yaş altındaki çocuk ölümlerinde, pnömoniden sonra en yaygın ikinci ölüm nedeni preterm doğumlardır.²⁷ Yeni doğan

ölümlerinin (ilk 28 gün) %35'ini, prematüre doğum nedeniyle yaşamını yitiren bebekler oluşturmaktadır.²⁵

3. FİZYOPATOLOJİ

Preterm ve term doğumlar, benzer biyolojik mekanizmaların etkinleşmesiyle tetiklenir. Bununla birlikte, term doğumda spontan doğum fizyolojik bir süreç olarak gerçekleşirken, preterm doğumların çoğu ya da tamamına yakını patolojik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Preterm doğumun patofizyolojisi dört temel patolojik mekanizmaya dayanır. Bunlar maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın (HPAA) strese bağlı olarak erken aktivasyonu, enfeksiyon veya genital sistem floradaki değişikliklere bağlı inflamatuvar yanıt, desidual hemoraji ve patolojik uterus distansiyonu şeklindedir.²⁸

a- Maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın (HPAA) strese bağlı olarak erken aktivasyonu

Fetal stresin kaynağının uteroplental yetmezlik olduğu düşünülmektedir. Uteroplental yetmezliğin ciddi boyutlara ulaşması, klinik olarak intrauterin gelişme geriliği (IUGR) veya preeklampsi şeklinde kendini gösterebilir.²⁹ Bu tip durumlar, gebeliklerin endike preterm doğum veya spontan preterm doğum ile sonuçlanma riskini artırmaktadır.³⁰

Annenin yoğun psikososyal stres yaşaması, spontan preterm doğum (SPD) riskini bir miktar artırabilse de bu ilişki fetal stres ile olan bağlantıya kıyasla daha zayıf bir şekilde gözlemlenmektedir.³¹

İlk gebeliğinde spontan preterm doğum yaşayan kadınlar, ilk gebeliklerini komplikasyonsuz tamamlayan kadınlara kıyasla, sonraki gebeliklerinde preterm eylem (PTE), preeklampsi ve IUGR gelişme riski taşımaktadır.³² İlk gebelikte spontan preterm doğum ne kadar erken gerçekleşirse, sonraki gebeliklerde benzer komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı o kadar artmaktadır.³³

Fetal veya maternal stres, fetal HPAA aksının erken dönemde aktif hale gelmesine neden olarak spontan preterm doğum riskini artırabilir.³⁴ Bu hormonal

değişiklikler içerisinde, stresle bağlantılı olarak plasentada kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) artışı öne çıkmaktadır. Maternal hipotalamik kaynaklı CRH, hipofiz bezi aracılığı ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırmak suretiyle adrenal bezde kortizol üretimini tetikler.³⁵ Bu durum, hipotalamus kaynaklı CRH ve hipofiz kaynaklı ACTH salınımını baskılayan negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenir. Ancak, plasental CRH salınımı kortizol tarafından uyarıldığından, bu süreçte pozitif geri bildirim mekanizması devreye girer.³⁶

b- Desidual kanama

Desidual hemoraji herhangi bir gebelik döneminde meydana gelebilirken, inflamasyon özellikle 32. gebelik haftasından önceki PTE ile daha sık ilişkilendirilmiştir. Desidual kanama, fetal membranlar ve plasental plak ile temas eden desidual dokuda meydana gelen bir kanama türüdür. Vajinal kanama vakalarına nadiren rastlanır ve erken doğumların yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Annenin sigara kullanımı, kokain bağımlılığı, kronik hipertansiyon, preeklampsi, travma ve kalıtsal koagülopati gibi durumlar desidual kanamanın ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Bu faktörlerin her biri, uterin spiral arterlerde hasara yol açabilme potansiyeline sahiptir. Kanama sonucunda trombin açığa çıkar; trombin, koagülasyon ve pıhtı oluşumunun yanı sıra proteaz üretimini de teşvik eder ve bu durum servikal silinme ile membranlarda hasara neden olabilir. Ayrıca trombinin dolaylı bir uterotonik etkisi de bulunmaktadır.³⁷

c- Uterusun aşırı derecede genişlemesi (distansiyonu)

Uterusun aşırı genişlemesi (distansiyonu), polihidramniyoz, çoğul gebelik ve bazı uterus anatomik anomalileri gibi durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu durum myometriyum dokusunda gerilmeye ve genişlemeye yol açarak, hücrelerde sitokin ve prostaglandin üretimini tetikler ve kasılmaların başlamasına sebep olur. Çoğul gebelikler tüm gebeliklerin yalnızca %3-4'ünü oluşturmasına rağmen, preterm doğumların %16-20'sinden sorumludur. İkiz gebeliklerin yaklaşık %40'ı 37. haftadan önce spontan doğumla sonlanırken, %20'si fetal veya maternal nedenlerle iyatrojenik preterm doğumla sonuçlanmaktadır.³⁷

d-Enfeksiyon ve İnflamasyon

Fetal membranların bütünlüğünün korunduğu preterm doğumun en yaygın nedeni intraamniyotik enfeksiyonlardır ve bu vakalarının yaklaşık %25'inden sorumlu olabilir.³⁸

Preterm doğum sürecinde temel olarak genital yolda prostaglandin ve proteaz üretiminde artış, serviks, desidua ve myometriyumda progesteron reseptör sayısında azalma ve fonksiyonel progesteron seviyesinde bir düşüş gözlenmektedir. Enfeksiyonlar, prostaglandin salınımını artıran etkenlerden biridir. Mikroorganizmalar, sitokinlerin (örneğin interlökin gibi) salınımını tetikleyerek prostaglandin ve/veya matriks yıkım enzimlerinin üretimini uyarmaktadır. İntrauterin enfeksiyonlar, doğal bağışıklık sisteminin aktive olmasına yol açar. Enfeksiyon bölgesinde bulunan makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler, sitokin ve prostaglandin salınımında rol oynamaktadır. Prostaglandinler, uterus kontraksiyonlarının tetiklenmesine katkıda bulunurken, matriks yıkım enzimleri ise fetal membranlardaki ekstrasellüler matriksi parçalayarak erken membran rüptürüne (EMR) neden olmaktadır.³⁹

Preterm doğumların etiolojisinde enfeksiyon önemli bir rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar çoğunlukla vajinadan asendan yol ile, ayrıca hematogen şekilde, invazif işlemler sırasında veya tubalardan retrograd yolla uterusu ulaşılarak kolonize olmaktadır. Gebeliğin yaklaşık 20. haftasında zarların desiduya sıkıca yapışık olduğu dönemde, bu kolonizasyonun abse oluşumuna yol açarak erken doğum sürecini başlattığı öne sürülmektedir. İntrauterin enfeksiyonun ilerleyen safhalarında fetal enfeksiyon gelişimi ortaya çıkmaktadır. Amniyon sıvısı kültürünün pozitif olduğu vakaların yaklaşık üçte birinde fetal enfeksiyon saptanmış, fetal inflamatuvar cevabın ise hem preterm doğum sürecinin başlamasından hem de fetal hasar ve uzun dönem sekellerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uterus ve amniyotik sıvıya yayılan bakteriyel enfeksiyonların inflamatuvar süreçleri tetiklediği ve ardından preterm doğum veya EMR gelişimine neden olduğu öne sürülmüştür. Ancak, yalnızca kültür yöntemiyle tüm intrauterin enfeksiyonları belirlemek mümkün değildir; moleküler

yöntemlerle (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapılan araştırmalarda, kültür yöntemine kıyasla daha yüksek oranlarda intrauterin enfeksiyon bulguları saptanmıştır.⁴⁰

Mikrobiyal enfeksiyon olmaksızın ortaya çıkan steril inflamatuvar yanıt da erken doğum sürecini tetikleyebilir. Bu tür steril inflamasyona yol açan çeşitli faktörlerden biri de relaksindir. Relaksin, matriks metalloproteinaz üretimini teşvik ederek kollajen dokusunda çözünme sağlar ve aynı zamanda membranlardan IL-6 ve IL-8 salınımını artırır. Ancak, relaksinin bu inflamatuvar etkileri enfeksiyon kaynaklı inflamasyon kadar güçlü bir etki yaratmaz.⁴¹

Gebeliğin başlaması ve devamı için koagülasyon ve antikoagülasyon arasındaki dengenin sağlanması büyük önem taşır. Trombositler, pıhtılaşma faktörleriyle birlikte hemostazın sağlanması ve kanamanın önlenmesinde kilit rol oynayan dinamik kan hücreleridir. Trombositler, lökositler ve endotel hücreleri ile etkileşime girerek, uyarıldıklarında şekil değişiklikleri geçirir; bu sayede yüzey alanlarını genişletir ve depoladıkları biyoaktif moleküllerin miktarını artırır. Bu süreçte yoğun granül içerikleri hızla salınır.⁴²

Hemostaz ve trombozda oynadıkları kritik rollerin yanı sıra, son araştırmalar trombositlerin inflamatuvar süreçlere, mikrobiyal savunma mekanizmalarına, yara iyileşmesine, anjiyogenezis ve doku yeniden yapılanmasına da katkı sağladığını ortaya koymaktadır.⁴³ İnflamasyonla birlikte görülen oksidatif stres, trombositlerin de aktif hale gelmesine yol açabilir.⁴⁴

4. RİSK FAKTÖRLERİ

Gebelik öncesinde veya gebelik sürecinde, hastanın öyküsü ve antenatal muayene bulgularına dayanarak preterm doğumla ilişkili risk faktörleri belirlenebilir. Literatürde preterm doğum eylemine ilişkin birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

a. Genetik Faktörler

Preterm doğum eylemiyle bağlantılı bazı genetik polimorfizmler risk teşkil etmektedir. Belirli genetik varyasyonların yol açtığı inflamasyonun, preterm doğum sürecinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir.⁴⁵ IL-6 ve TNF- α gibi belirli sitokinlerle ilişkili genlerdeki bazı varyasyonların da preterm doğum sürecinde etkili olduğu bilinmektedir; bu genetik farklılıklara sahip hastaların yüksek risk grubunda olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, aile öyküsünün de preterm doğuma yatkınlık konusunda önemli bir faktör olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁶ Danimarka'da toplum temelli geniş çaplı bir araştırmada, 1,5 milyondan fazla doğum verisi incelenmiş ve elde edilen sonuçlara göre, kız kardeşin veya annenin preterm doğum yapmış olması durumunda, bireyin de preterm doğum riskinin sırasıyla 1,4 ve 1,6 kat arttığı saptanmıştır.⁴⁷

Ayrıca, genetik yatkınlıklar ve aile geçmişinin yanı sıra, ırksal faktörlerin de preterm doğum riskini artırdığı tespit edilmiştir. Irksal faktörlere odaklanan kapsamlı araştırmalar, siyah ve beyaz ırklar arasındaki farkları ortaya koymuş; her iki partnerin siyah olması durumunda preterm doğum riskinin 1,78 katına kadar yükseldiğini göstermiştir.⁴⁸ Ayrıca, ülkeler arasında preterm doğum insidansında belirgin farklılıkların olduğu gözlemlenmiştir. Bu duruma örnek olarak, beyaz ırkın yoğun olarak yaşadığı İsveç'te preterm doğum oranı %2,5 olarak tespit edilirken, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oranın yaklaşık %9,5 olarak bildirildiği çalışmalar dikkat çekmektedir.⁴⁹

b. Sosyaekonomik faktörler

Eğitim seviyesi, ekonomik durum ve medeni hal gibi birçok faktör, preterm doğum insidansındaki artışla bağdaştırılmıştır. Yapılan çalışmalar, eğitim seviyesinin iyileştirilmesiyle preterm doğum insidansında düşüş olduğunu göstermektedir.⁵⁰ Bekar olan annelerin preterm doğum yapma olasılığının yaklaşık olarak 1,3 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.⁵¹ Ek olarak, akut veya kronik stres faktörleri ile depresyonun da preterm doğum insidansını artırdığı bilinmektedir.⁵² Düşük ekonomik ve eğitim düzeyi, sağlık hizmetlerine erişimi zorlaştırarak veya antenatal bakımın yetersiz kalmasına yol açarak istenmeyen obstetrik sonuçlarla karşılaşma riskini artırmaktadır. Ayrıca, bu gruplarda sigara kullanımı, alkol tüketimi ve yetersiz beslenme gibi gebelik

sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilecek faktörlerin bulunması, preterm doğum etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır.⁵³

c. Maternal yaş

Hem çok genç hem de ileri yaş grubundaki annelerde preterm doğum riskinin arttığı rapor edilmiştir. Yapılan analizler, 20-24 yaş grubunda bu riskin %8 oranında, 40 yaş üstü grupta ise %20 oranında arttığını göstermektedir.⁵⁴

d. Kısa ve/veya açık bir serviks

Preterm doğumun öngörülmesinde en çok tercih edilen faktörlerden biri, yüksek riskli olduğu düşünülen gebelerin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Prenatal dönemde 16-28. haftalar arasında yapılan transvajinal ultrason (TV-USG) ile ölçülen kısa serviks, erken doğum riskini artırmaktadır. Servikal uzunluk kısaltıldıkça preterm doğum riski de o oranda artmaktadır.⁵⁵

e. Yardımcı üreme ile gerçekleşen gebelikler

Spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında, yardımcı üreme teknikleriyle hamile kalan kadınlarda preterm doğum riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle IVF/ICSI yöntemleriyle gerçekleşen tekil gebeliklerde preterm doğum riskinin 1,54 kat arttığı rapor edilmiştir.⁵⁶ Ancak, ikiz gebeliklerde durum biraz farklıdır. Yardımcı üreme yöntemleriyle elde edilen ikiz gebeliklerde preterm doğum riski, doğal yollarla oluşan ikiz gebeliklere kıyasla yaklaşık %40 daha düşük bulunmuştur.⁵⁷

f. Çoğul gebelik

Fetus sayısının artmasıyla rahmin genişlemesine bağlı olarak preterm doğum riski de artmaktadır. İkiz gebelikler tüm gebeliklerin yalnızca %2-3'ünü oluştursa da preterm doğumların %17'sine yol açmaktadır. İkiz gebeliklerin %54'ü 37. haftadan önce sonlanırken, %32'si 35. haftada, %9'u ise 32. haftada sonlanmaktadır.⁵⁸ Bu riskin, artan fetus sayısı ile orantılı olarak yükseldiği de rapor edilmiştir.⁵⁹

g. Enfeksiyon

Preterm doğum etiolojisinde enfeksiyon kaynaklı inflamasyonun önemli bir rol oynadığı gözlemlenmektedir; bu inflamasyon sonucunda artan sitokin ve prostaglandin seviyelerinin erken membran rüptürüne ve bunu izleyen preterm doğuma katkıda bulunduğu belirtilmektedir.⁵⁸ Genital enfeksiyonların preterm doğuma neden olduğunu destekleyen bulgulardan biri, spontan preterm doğum vakalarında koriyoamniyotit ve pozitif amniyon mayi kültürü görülme sıklığının term doğumlara kıyasla daha yüksek olmasıdır.⁶⁰

Grup B streptokok, Neisseria gonorrhoeae, sifiliz ve Trichomonas vaginalis gibi belirli enfeksiyonların yanı sıra bakteriyel vajinozis gibi vajinal flora değişikliklerinin de preterm doğumla ilişkili olduğu saptanmıştır.⁶¹

İdrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar ile asemptomatik bakteriüri, preterm doğum açısından önemli enfeksiyon tablolarından biridir. Asemptomatik bakteriürinin preterm doğum riskini artırdığı, çeşitli araştırmalarda ortaya konulmuş olup, bu durumun preterm doğum riskini yaklaşık %1,6 oranında artırdığı rapor edilmiştir.⁶² Benzer biçimde, idrar yolu kaynaklı enfeksiyonların piyelonefrite ilerlemesi de preterm doğum riskini daha fazla artırabilmektedir. Bu durum, enfeksiyonun üst üriner sisteme yayılması ile erken doğum olasılığında belirgin bir artışa yol açabilmektedir.⁶³

h. Maternal faktörler ve üreme öyküsü

Annenin sağlık durumu ve önceki gebeliklerde yaşanan obstetrik komplikasyonların, erken doğum riskiyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, annenin madde veya sigara kullanımı da preterm doğum ile doğrudan bağlantılı olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur.⁶⁴

Sigaranın preterm doğum ile olan ilişkisi, büyük ölçüde sitokinler aracılığıyla inflamatuvar bir yanıt oluşturmaya dayanmaktadır.⁶⁵ Alkol ve kafein kullanımıyla ilgili araştırmalar halen sürmekte olup, bu maddelerin doğrudan artmış bir risk ile ilişkilendirilmesi literatürlerde henüz kesinlik kazanmamıştır.⁶⁶ Ek olarak, yoğun fiziksel aktivitenin preterm doğum riski açısından belirgin bir tehlike oluşturduğuna

dair raporlar bulunsa da bu konuda kanıt düzeyi henüz düşük olan çalışmalar mevcuttur.

Önceki gebelikleri spontan preterm doğum ile sonuçlanan kadınların yaklaşık %30'unda, sonraki gebeliklerinde tekrar spontan preterm doğum yaşanma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca, önceki gebeliklerinde tıbbi terminasyon (indüklenmiş abort) geçiren kadınların sonraki gebeliklerinde artan preterm doğum riski ile karşılaşmaları söz konusudur.⁶⁷

5. PRETERM DOĞUM SEMPTOM VE BULGULARI

Ağrılı veya ağrısız uterus kasılmalarına ek olarak, pelvik baskı, adet benzeri kramplar, sulu veya kanlı vajinal akıntı ve bel ağrısı gibi belirtiler ampirik olarak preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir. Bu semptomların normal gebelikte de sıkça gözlemlenmesi, bazı kişilerin bu belirtileri gözden kaçırmalarına neden olabilmektedir. Ancak, bazı araştırmacılar bu bulgu ve semptomların önemine dikkat çekmişlerdir.⁶⁸ Buna karşın, Cooper ve arkadaşları bu bulgu ve semptomların preterm doğumun öngörülmesinde kayda değer bir rol oynamadığını ifade etmişlerdir.

Iams ve arkadaşlarının 1994 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, uterus kasılmaları da dahil olmak üzere preterm doğumun belirtisi sayılan bulgu ve semptomların, yalnızca preterm doğumdan 24 saat önce ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, söz konusu bulgu ve semptomların geç bir uyarı sistemi olarak değerlendirilmesi mümkündür.

PTE tanısı alan gebelerde, Katz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada bu belirtilerin ortaya çıkma sıklığı aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir.⁶⁸

Tablo 1. Preterm eylem bulgularının ortaya çıkma sıklığı

Belirtiler	Sıklık
Uterus kontraksiyonları	%71
Pelvik bası hissi	%50
Bel ağrısı	%47
Artmış vajinal akıntı	%45
Mens benzeri kramplar	%43

Servikal efasman, erken doğum eylemi açısından gerekli bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ancak, anormal servikal efasman veya dilatasyonun düşük riskli kadınlarda %4; yüksek risk grubundaki kadınlarda ise %12-20 oranında preterm doğum ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Gestasyon haftasına göre servikal uzunluk, %10 persantilin altında olduğunda, 35. haftadan önce doğum yapma riski 6 kat artış göstermektedir.^{69,70} 23. gebelik haftasında, düşük riskli kadınların %2'sinden daha azında servikal uzunluk <15 mm olarak ölçülmektedir. Ancak, bu bulgunun 28. ve 32. haftadan önce doğum yapma öngörüsü sırasıyla %60 ve %90 olarak belirlenmiştir. Erken doğum semptomları bulunmayan gebelerde servikal uzunluğun 25 mm'den kısa olması, erken doğum riskini artıran önemli bir faktördür.⁶⁹ Aynı gestasyonel haftalardaki ikiz gebeliklerde, servikal uzunluğun tekil gebeliklere kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edilmiştir.⁷¹

Plasebo kontrollü çalışmalar, preterm doğum tehdidi tanısı alan kontrol ve plasebo grubundaki gebelerin %25 ile %75'inin tokoliz uygulanmaksızın miadında doğum yaptığını göstermektedir. Bu durum, servikal değişikliklerin bile her zaman geçerli bir doğum göstergesi olmayabileceğine işaret etmektedir.⁷²

6. BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Enfeksiyonun, preterm doğumun başlamasıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tedavi stratejilerini belirlemek ve prognozu iyileştirmek amacıyla inflamatuvar yanıt veya oksidatif stresi erken teşhis etmek büyük önem taşımaktadır. Ancak, günümüzde hastalığı erken teşhis edebilecek yeterli tanı araçları

mevcut değildir. Bu durum, preterm doğumun öngörülmesi ve önlenmesi konusunda önemli bir zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Günümüzde, TVUSG ile servikal uzunluk ölçümü, bakteriyel vajinoz testi ve servikovajinal fetal fibronektin testi, preterm doğumun öngörülmesi için araştırılmış ve önerilen yöntemler arasında yer almaktadır. Bu testlerin yanı sıra, çeşitli biyobelirteçler de erken doğum riskini değerlendirmede kullanılmaktadır.

Preterm doğum tehdidi tanısının doğru bir şekilde konulabilmesi için biyokimyasal incelemeler de kullanılmaktadır. Bu amaçla, onkofetal fibronektin, maternal serum alfa-fetoprotein (AFP), maternal serum alkalen fosfataz (ALP), interlökinler (özellikle IL-6 ve IL-8), östriol (E3), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), C-reaktif protein, beta-2 mikroglobulin, ferritin ve diğer moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin birinci ve ikinci trimesterde artışı, PPRM ve PTE ile ilişkili bulunmuştur. Yaron ve arkadaşları, 14-22 gebelik haftaları arasında 60.040 gebeyi incelemiş ve bu gebelerden 1601'inde maternal serum alfa-fetoprotein düzeyini 2.5 MoM üzerinde tespit etmişlerdir. Artmış alfa-fetoprotein düzeyinin, preterm doğum, preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı ile yüksek oranda ilişkili olduğunu bulmuşlardır.⁷³

Moawad ve arkadaşlarının 2002 yılında gerçekleştirdikleri analizde, 24. ve 28. gestasyon haftalarında maternal serumda saptanan yüksek ALP ve AFP seviyelerinin, 32 ve 35. haftadan önce meydana gelen spontan erken doğumla korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, 28. haftada saptanan yüksek CRH seviyesinin de 35 haftadan önce gerçekleşen doğumla ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁷⁴

Onkofetal protein, normalde fetal membranlar ve desiduada bulunan bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Bu protein, trofoblastlar tarafından sentezlenir ve ovumu çevreleyen zar içerisinde yer alarak blastokistin endometriuma tutunmasına katkıda bulunur. Gebeliğin 20. haftasına kadar servikal sıvıda tespit edilebilir.^{75,76} 22. gebelik haftasından itibaren membranların birleşmesiyle birlikte, vajinal sekresyonlarda onkofetal proteine rastlanmaz. Ancak, servikovajinal sıvıda bu proteinin yükselmiş değerlerde görülmesi, maternal desiduadan fetal membranların

ayrıldığı gösterilebilir ve bu durum, preterm doğum tehdidi açısından anlam taşır.⁷⁵ Preterm doğum tehdidi nedeniyle takip edilen gebelerde, Iams ve çalışma arkadaşlarının yaptığı araştırmada, fetal fibronektin testi ile bir hafta içinde doğum yapan vakalar incelenmiştir. Bu çalışmada, fibronektin testinin duyarlılığı %93, özgüllüğü %82, pozitif öngörü değeri %29 ve negatif öngörü değeri %99 olarak saptanmıştır.⁷⁷ Hellemans'ın yaptığı çalışmada, düşük riskli popülasyonda iki haftada bir servikal fetal fibronektin örnekleme sinin, erken doğumun önceden belirlenmesinde anlamlı bir araç olduğu ortaya konulmuştur.⁷⁸

İnterlökinler (IL), inflamasyona yanıt olarak salınan peptidik maddelerdir. İnterlökin 1, 6 ve 8; monosit, makrofaj, amniyon, koryon ve desidual hücreler tarafından üretilmektedir. IL-2 reseptörü (IL-2R) ve IL-2 ise lenfositler tarafından üretilen ve bağışıklık yanıtını düzenleyen immunomodülatör sitokinlerdir.⁷⁴ IL-2R ve IL-6 serum düzeyleri düşük olan kadınlar, tokolitik tedaviye olumlu yanıt verme eğilimindedir. IL-6'nın serum düzeyi ise, 48 saat içinde veya 34. haftadan önce gerçekleşebilecek doğumu öngörmeye önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir.⁷⁹ IL-8, güçlü bir kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktör olarak işlev görür. Nötrofil aktivasyonu sonucunda proteolitik enzimler üretilir ve bu durum, koryonik desidual yüzeyde bozulmaya yol açarak servikal sekresyonda fetal fibronektin salınımına neden olur. Sonuç olarak, servikal sekresyonda IL-8 ölçümü, preterm doğum ve intrauterin enfeksiyon için non-invaziv bir test olarak değerlidir.⁸⁰

Vajinal sekresyonda, 22-32. gebelik haftaları arasında ölçülen total nitrit ve nitrat konsantrasyonlarındaki artış, preterm doğum riskini öngörmeye önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir.⁸¹

CRP, enfeksiyonu gösteren bir akut faz reaktanıdır ve vücutta iltihabi bir yanıt olduğunda düzeyi yükselir. Preterm doğum tanısı konulan gebelerde CRP düzeyi, zar kültürü ve histopatolojik bulgular detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Yüksek CRP seviyesinin, amniyotik sıvı enfeksiyonunu işaret ettiği ve ilk hafta içinde preterm doğum riskini artırdığı belirlenmiştir.⁸²

E3'ün %90'ı fetal kaynaklıdır ve doğum eyleminden 2-4 hafta önce seviyesinde artış gözlenir. Bu amaçla gebelerin tükürük östriol (E3) düzeyleri

incelenmiş ve 2.1 ng/ml üzerindeki değerlere sahip hem semptomatik hem de asemptomatik gebelerde preterm doğum riskinin arttığı tespit edilmiştir.⁸³

İntraamniyotik enfeksiyonun incelenmesinde, amniyotik sıvıdaki glukoz seviyeleri değerlendirilmiş ve enfeksiyon varlığında glukoz düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.⁸⁴

ICAM-1, bir adezyon molekülüdür. Servikovajinal sıvıda 3 ng/ml üzerinde tespit edildiğinde, 3 gün içinde preterm doğumu öngörme açısından %33 duyarlılık, %98,9 özgüllük, %75 pozitif öngörü değeri (PPD) ve %93,9 negatif öngörü değeri (NPD) göstermektedir.⁸⁵

Ferritin, akut ve kronik enfeksiyonlar, preeklampsi, kardiyovasküler cerrahiye bağlı doku hasarları, karaciğer hastalıkları, hematolojik maligniteler, Gaucher hastalığı ve özellikle glikolize olmayan ferritin yüksekliği durumunda Still hastalığı gibi durumlarda artış göstermektedir.⁸⁶ Gebe olmayan kadınlarda serum ferritin düzeyinin toplam demir deposunun güvenilir bir göstergesi olması nedeniyle, ilk çalışmalarda gebelikte düşük ferritin seviyesinin maternal anemiye işaret ederek spontan preterm doğumu artırabileceği, yüksek ferritin seviyesinin ise yeterli maternal demir deposunu göstererek erken doğuma karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Ancak klinik çalışmalar, ikinci ve üçüncü trimesterlerde artmış ferritin düzeyinin erken doğum ve EMR ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁷ Ferritin düzeylerinin, erken preterm doğum vakalarında geç preterm doğumlara kıyasla daha yüksek ve anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu durumun, preterm doğumların intrauterin enfeksiyon kaynaklı olma olasılığının daha yüksek olmasına bağlı olduğu ve bu nedenle yükselmiş ferritin seviyeleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁸⁸

7. PRETERM EYLEMDE PLATELETLERİN VE PLATELET İNDEKSLERİNİN ROLÜ

Kanın temel ve önemli bileşenlerinden biri olan PLT, pıhtılaşma, tromboz ve inflamasyon gibi hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde, ayrıca vasküler endotel hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynar.⁸⁹ PLT İndeksleri, toplam PLT miktarını, PLT morfolojisini ve çoğalma kinetiğini ölçmek için kullanılan bir

parametre grubudur.⁹⁰ Yaygın olarak kullanılan PLT indeksleri arasında PLT sayısı, MPV, PDW ve trombosit krit (PCT) bulunur.⁹¹

PDW, plateletlerin boyutlarındaki değişikliklerin kapsamını yansıtan bir parametredir ve platelet aktivasyonu ile birlikte artış göstermektedir. PDW'nin, MPV ile kıyaslandığında platelet aktivasyonunu daha spesifik bir şekilde gösterdiği ifade edilmektedir.⁹² MPV sonuçlarını etkileyebilen tekli platelet şişmeleri ve distansiyonlarının aksine, PDW ile hem enzimatik hem de metabolik düzeyde platelet aktivasyonu daha belirgin şekilde ortaya konabilmektedir.

Son araştırmalar, trombositlerin ve trombosit kaynaklı ajanların tromboz, anjiyogenez, inflamasyon ve bağışıklık sistemindeki rollerine dikkat çekmiştir.⁹³ Trombosit aktivasyonu, özellikle kan damarlarında bir hasar oluştuğunda, hemostaz sürecinin ilk aşamasında gerçekleşmektedir. Ayrıca, trombosit aktivasyonu yalnızca hemostaz sürecinde değil, akut ve kronik inflamatuvar yanıt sürecinde de meydana gelmektedir. Preterm doğum vakalarında, bazı inflamatuvar sitokinlerin hem maternal-fetal arayüzde hem de sistemik dolaşımında arttığı iyi bilinmektedir.⁹⁴ Bununla birlikte, trombosit aktivasyonu ile preterm doğum arasındaki ilişki hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Sadece Erez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, preterm doğum sırasında trombin aktivasyonunun arttığını ve bunun trombosit aktivasyonunu tetikleyebileceğini öne sürmüştür.⁹⁵ Trombosit aktivasyonu, trombositlerde bazı morfolojik değişikliklere yol açar: trombositler küresel bir şekil alır ve psödopodlar oluşturarak daha büyük görünür hale gelirler. Bu değişiklikler sonucunda, psödopod sayısı ve boyutunda artış gözlenen trombositler, PDW ve MPV değerlerinde farklılıklara neden olacak şekilde boyut değişikliği gösterir.⁹⁶

Gebelik ve doğumun trombosit aktivasyonuna yol açtığı iyi bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, düşük MPV düzeylerinin, preterm doğum etiolojisinde olası yüksek dereceli inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Preterm doğumun etiolojisinde rol oynayan inflamasyonun, trombosit aktivasyonunu da tetiklediği gösterilmiştir.⁹⁷ Trombosit-lenfosit oranının (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR), potansiyel inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.⁹⁸ Çalışmalar, hem PLR hem de NLR'nin preterm doğumu öngörmede

yararlı olabileceğini göstermiştir.⁹⁹ Bu nedenle, enfeksiyon durumunu tanımlamak amacıyla trombosit indekslerinin kullanımı mümkün olabilir. İnflamasyonun preterm doğumda önemli bir rol oynaması nedeniyle, platelet indekslerinin, PDW'nin preterm doğumla ilişkili olarak değişebileceği düşünülebilir.

8. TANI

Preterm doğum eylemi, obstetrikte en yaygın hastaneye yatış nedenlerinden biridir ve tanısı, klinik olarak düzenli kasılmaların varlığıyla birlikte servikal dilatasyon ve/veya servikal açıklık gelişmesiyle konulmaktadır. Spesifik olarak tanımlandığında, düzenli uterin kasılmaların (20 dakikada dört veya daha fazla ya da saatte sekiz veya daha fazla kasılma) yanı sıra; manuel olarak saptanan servikal değişiklikler, servikal silinmenin %80 veya üzerinde olması ve servikal dilatasyonun üç santimetre veya daha fazla olması belirtilerden en az birinin eşlik etmesi gerekmektedir.¹⁰⁰

Vajinal tuşe ile yapılan servikal muayene, subjektif bir değerlendirme olduğundan, günümüz teknolojisinin sağladığı olanaklarla daha kanıta dayalı bir tanı yöntemi geliştirilmiştir. Bu tanılamaya göre, düzenli uterin kasılmaların varlığına ek olarak TVUSG ile servikal uzunluğun (SU) 20 mm'den kısa olması veya fetal fibronektin (FFN) testinin pozitif sonuç vermesi durumunda TVUSG'de SU'nun 20-29 mm arasında olması gerekmektedir.¹⁰¹

Preterm doğum riskinin değerlendirilmesinde, gebeliğin 24. haftasında rahim ağzı uzunluğu için eşik değer 25 mm (10. persentil) olarak tanımlanmış olup, bu değer için %37,3 duyarlılık ve %92,2 özgüllük sağladığı belirlenmiştir. Rahim ağzı uzunluğunun ≤ 15 mm olması ise, gerçek preterm doğumun tahmininde %81 özgüllük ve %83 pozitif öngörü değeriyle en optimal gösterge olarak rapor edilmiştir.¹⁰²

Gebeliğin 21-24. haftaları arasında 1958 gebe üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcılar TVUSG ile SU ve hunileşme varlığı açısından değerlendirilmiştir. Preterm doğum öyküsü olan gebelerde ortalama SU, prematür doğum öyküsü bulunmayan gebelere kıyasla anlamlı derecede daha kısa olarak tespit edilmiştir (30 mm'ye karşı 35,7 mm). Ortalama doğum haftası ise, hunileşme görülen

grupta hunileşme bulunmayan gruba göre anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur (33,5 haftaya karşı 38,8 hafta). Çalışmanın sonuçlarına göre, preterm doğum öyküsünün yanı sıra TVUSG ile servikal kısalık ve hunileşmenin değerlendirilmesi, preterm doğum öngörüsü açısından önemli bir gösterge olarak belirtilmiştir.¹⁰³

9. PRETERM EYLEMDE YÖNETİM VE TEDAVİ

Preterm doğum eyleminde tedavi yaklaşımı, akut dönemde gerekli görülen durumlarda hastaneye yatış ve ardından evde takip olarak şekillenmektedir. Uzun süreli hastanede yatış yerine evde takip uygulamasını destekleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmalar, hastanede yatış süresinin kısaltılmasının preterm doğum riskini artırmadığını ortaya koymaktadır.¹⁰⁴ Başka bir çalışmada ise, 34 haftanın altında preterm doğum tanısı almış 101 gebenin ilk müdahaleleri ve tedavi başlangıçları yapılmış; ardından bir kısmı evde, bir kısmı ise hastanede takip edilmiştir. Tüm hastalara aynı öneriler ve tedaviler uygulanmış olup sonuçta, ortalama doğum haftalarının benzer olduğu saptanmıştır.¹⁰⁵

Preterm doğum eylemi tanısı konulan gebelerde hangi gebelerin preterm, hangilerinin ise term doğum yapacağını öngörmek güçtür. Preterm doğum tehditlerinin yaklaşık %30'u kendiliğinden durmakta ve hastaneye yatırılan olguların yaklaşık %50'si normal doğum zamanı aralığında doğum yapmaktadır. Bu nedenle, tokolitik tedavinin kimlere ve ne zaman başlanacağına doğru karar vermek önem arz etmektedir. Preterm doğum, 37 haftanın altında gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanırken, alt sınır olarak kesin bir hafta belirlenmemiş; ancak 23-24 hafta olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Tokolitik tedavi için alt sınırın kaç hafta olacağına dair net bir karar bulunmamakla birlikte, bu ilaçların neonatal dönem öncesinde verilmemesi önerilmektedir; çünkü bu dönemde doğan bebeklerde, yapılan müdahalelere rağmen mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir. Tokolitik tedavi için üst sınır daha net olup, 34. hafta olarak kabul edilmektedir; bu hafta, perinatal morbidite ve mortalite açısından kritik bir dönem olarak değerlendirilmektedir.¹⁰⁶ Bazı istisnai durumlarda, örneğin intraabdominal cerrahilerin ardından ortaya çıkabilecek kasılmaları önlemek amacıyla canlılık sınırının altında sayılan haftalarda bile tokolitik tedavi başlatılabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır; ancak bu durumun yararı kesin olarak kanıtlanmamıştır.¹⁰⁷

Tokolitik ajanların her birinin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu ajanların doğumu önemli ölçüde geciktirerek neonatal sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak, doğumu yedi günden fazla geciktirmedeki etkinlikleri genellikle sınırlı görünmektedir.¹⁰⁸ Tokolitik ajanların doğumu geciktirme etkileri tartışılmaya devam etse de bu ilaçların kullanımında iki temel amaç ön plana çıkmaktadır.¹⁰⁹

1. Üst merkeze sevk için zaman kazanmak: Tokolitik ajanlar, preterm doğum yönetimi için yeterli donanıma sahip olmayan bir sağlık merkezinden, daha üst donanımlı bir merkeze anne karnında sevk için gerekli zamanı sağlamaktadır

2. Kortikosteroid tedavisinin etkinliğini artırmak: Tokolitik tedaviyle doğumun geciktirilmesi, uygulanan kortikosteroid tedavisinin etkisini göstermesi için gereken süreyi kazandırmak amacıyla önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, bölgesinde en geniş hizmet alanına sahip olan üçüncül bir sağlık merkezlerinden birinde retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışma için kurumumuzun etik kurulundan onay alınmış olup, 1964 Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Perinatoloji departmanımızın veri tabanı, kendiliğinden başlayan Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında preterm doğum eylemi olan gebelikleri belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Kendiliğinden başlayan preterm doğum eylemi, her biri en az 30 saniye süren ve 30 dakika içinde dört veya daha fazla düzenli rahim kasılmasının, servikal değişim (≥ 3 cm genişleme) ile gözlemlendiği durum olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta, preterm doğum eylemi tanısı koduna sahip tüm hastaların obstetrik kayıtları incelenmiştir. Preterm doğum eylemi için birden fazla başvuru bulunduğu, analiz için ilk başvuruya ait gebelik haftası kaydedilmiştir. Her ne kadar erken doğum eylemi olan tüm hastalar ilk hastaneye yatış sırasında doğum yapmamış olsa da bu gebeliklerin doğum kayıtları da toplanmıştır. Ana değerlendirme sonucumuz doğum eyleminin başlaması ile doğum arasındaki süre olduğundan, takip kaybı olan gebelikler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma için 24+0 ile 36+6 hafta aralığında tekil gebeliklerde kendiliğinden başlayan erken doğum eylemi olan kadınlar seçilmiştir. Bilgisayar tabanlı hasta kayıtları şu bilgileri elde etmek amacıyla ayrıntılı olarak incelenmiştir: yaş, gravide, parite, vücut kitle indeksi, gebelik türü (kendiliğinden veya in vitro fertilizasyon), sigara kullanımı, fetal cinsiyet, preterm doğum öyküsü, antenatal kanama, başvuru ve doğum sırasındaki gebelik haftası, doğum süresi, doğum şekli (kendiliğinden veya endike; vajinal veya sezaryen) ve kabul sırasında ölçülen maternal serum belirteçleri (trombosit ve lökosit alt tiplerinin sayıları).

Protokolümüze göre, 24-37 gebelik haftaları arasında preterm doğum eylemi belirtileri olan tüm hastalar, tanı sonrası gözetim amacıyla hastaneye yatırılmıştır. Kabul sırasında, vajinaya spekulum yerleştirilmiş ve membranların yırtılması teyit edilmediği sürece serviks dilatasyon ve silinme açısından dijital olarak muayene edilmiştir. Tüm hastalara ultrasonografi yapılmış ve tam kan sayımı ölçümleri alınmıştır. Ek olarak, merkezimizde 34 hafta sonrası antenatal kortikosteroid ve

tokolitik tedavi uygulanmamıştır. Fetüs veya anne açısından doğumu gerektiren bir durum olmadığı sürece konservatif yönetim önerilmiştir. Uterus kasılmaları ve servikal değişimler durana kadar fetal kalp atışı ve rahim kasılmaları izlenmiştir. Preterm doğum eylemi doğumla sonuçlanmazsa, tüm hastalar taburcu edilmiştir.

Gestasyonel yaş, son adet tarihi temel alınarak hesaplanmış ve birinci veya ikinci trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümlerle teyit edilmiştir. Dışlama kriterleri arasında çoğul gebelikler, servikal serklaj, majör uterin anomali, akut veya kronik enflamatuvar hastalıklar, sistemik hastalıklar, önceki erken doğum öyküsü, orta trimesterde kısa serviks (<25 mm), plasenta previa, oligohidramnios, polihidramnios, ölü doğum, majör fetal veya kromozomal anomaliye sahip gebelikler ve 37+0 haftadan önce endike doğum yapılan hastalar yer almaktadır. İkinci trimesterde kısa serviks, 16-24 hafta arasında standart bir teknikle (To ve ark., 2001) yapılan transvajinal SU ölçümü olarak tanımlanmıştır. Fetüsün non-reassuring durumu, klinik korioamnionit, plasental dekolman, belirgin antepartum kanama ve intrauterin gelişme geriliği (gebelik haftasına göre tahmini doğum ağırlığı <10. persentil) gibi preterm doğum gerektiren önemli obstetrik veya medikal komplikasyonları olan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır. Klinik korioamnionit, diğer potansiyel enfeksiyon kaynakları olmaksızın annede ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve aşağıdaki belirtilerden ikisinin varlığı ile tanımlanmıştır: maternal taşikardi (>100 atım/dakika), maternal lökositoz (15000 hücre/ mm^3), rahim hassasiyeti, fetal taşikardi (>160 atım/dakika) ve amniyotik sıvının kötü kokması.

Preterm doğum eylemi olan hastalar, doğum eyleminin başlaması ile doğum arasındaki süreye göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalar 37 haftadan önce doğum yaparken (erken doğum grubu), ikinci gruptaki hastalar ise 37 hafta ve sonrasında doğum yapmıştır (term doğum grubu). Bu iki grup, kabul sırasında elde edilen serum belirteçleri düzeyleri ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Lökosit alt tipleri ve trombosit sayıları EDTA plazması kullanılarak akım sitometrisi ile tam kan sayımı analizinin bir parçası olarak gerçekleştirilmiştir (Coulter LH 750 analizör; Beckman Coulter, Galway, İrlanda).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Preterm riskini öngörmede PDW ölçümleri için tanı tarama ve ROC CURVE testi uygulandı. Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir. Özgüllük (Specificity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir. Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır. Preterm üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerine Backward regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

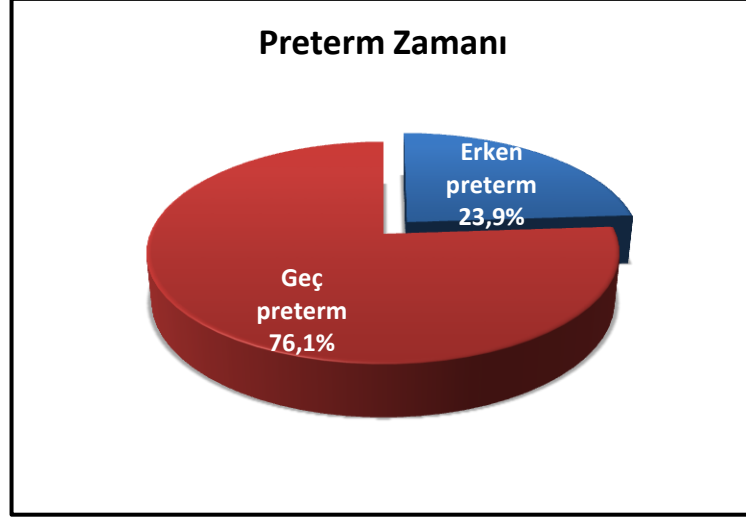
Çalışma toplam 2147 olguyla yapılmıştır. Araştırmaya katılan olguların yaşları 18 ile 37 arasında değişmekte olup, ortalaması $25,38 \pm 4,67$ 'dir.

Tablo 2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	25,38±4,67
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	25 (18-37)
BMI (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	25,69±2,56
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	25,7 (19,9-29,8)
Preterm zamanı (n=585)	Erken preterm (24-34 hafta)	140 (23,9)
	Geç preterm(34-37 hafta)	445 (76,1)
Bebek kilosu (gr)	<i>Ort±Ss</i>	3141,3±623,92
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3200 (520-5190)
APGAR 1 (n)	<i>Ort±Ss</i>	6,89±1,04
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (1-9)
APGAR 5 (n)	<i>Ort±Ss</i>	7,81±0,91
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (1-9)
PDW (%)	<i>Ort±Ss</i>	17,23±0,69
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	17 (15,8-19,7)
Grup	Term	1562 (72,8)
	Preterm	585 (27,2)

Olguların BMI değerleri 19,9 ile 29,8 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması $25,69 \pm 2,56$ 'dır.

Olguların %23,9'unun (n=140) erken preterm, %76,1'inin (n=445) geç preterm olduğu görülmüştür.



Şekil 1 Preterm zamanı dağılımı.

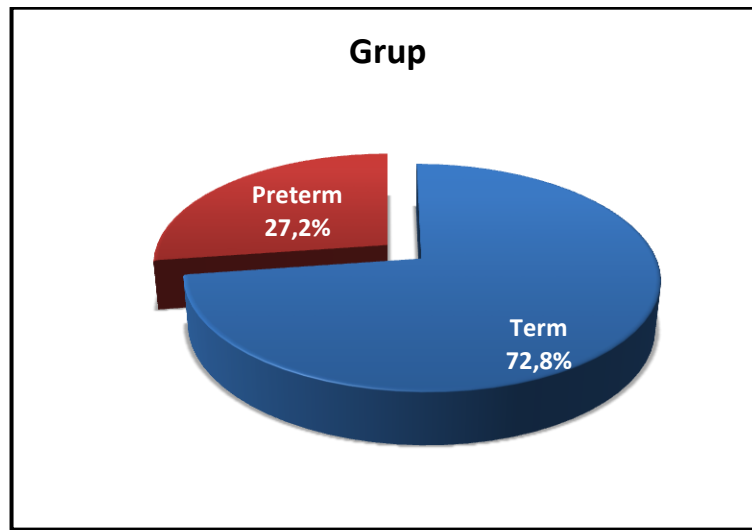
Bebeklerin doğum ağırlıkları 520 ile 5190 gram arasında değişmekte olup, ortalaması $3141,3 \pm 623,92$ gramdır.

APGAR 1 skoru 1 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,89 \pm 1,04$ 'tür.

APGAR 5 skoru 1 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalaması $7,81 \pm 0,91$ 'dir.

PDW değerleri %15,8 ile %19,7 arasında değişmekte olup, ortalaması $17,23 \pm 0,69$ 'dur.

Olguların %72,8'i (n=1562) term, %27,2'si (n=585) pretermdir.



Şekil 2. Grup dağılımı

Tablo 3. Ölçüm Değerlerinin Dağılımı

		n (%)
WBC (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	13,07±3,12
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12,6 (3,9-28,7)
NEU (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	11,42±3,89
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,1 (0-27,8)
NEU (%)	<i>Ort±Ss</i>	73,30±8,18
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	73,9 (0-93,8)
LYM (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	1,76±0,69
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,7 (0,1-6,7)
LYM (%)	<i>Ort±Ss</i>	16,93±6,05
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16,5 (0,4-42,6)
MONO (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	0,70±0,37
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,7 (0-10,9)
MONO (%)	<i>Ort±Ss</i>	5,60±3,47
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,2 (0-58,5)
EOS (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	0,04±0,07
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,7)
EOS (%)	<i>Ort±Ss</i>	0,34±0,50
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,1 (0-4,7)
RBC (10⁶/μL)	<i>Ort±Ss</i>	4,17±0,42
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,2 (2,5-6)
HGB (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	11,50±1,16
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,4 (9,1-15,4)
HCT (%)	<i>Ort±Ss</i>	34,90±3,52
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	34,9 (18,9-46,8)
MCV (fl)	<i>Ort±Ss</i>	83,81±6,74

	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	84,7 (58,5-108,2)
MCH (pg)	<i>Ort±Ss</i>	27,31±2,74
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27,7 (17,3-37,1)
MCHC (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	32,47±1,06
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32,4 (28,4-35,5)
RDW (%)	<i>Ort±Ss</i>	14,93±2,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14,3 (11,6-41,2)
PLT (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	235,40±68,20
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	230 (58-491)
MPV (fl)	<i>Ort±Ss</i>	9,49±1,29
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,4 (6,1-15,7)
PCT (%)	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,05
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,2 (0-0,4)

WBC değerleri 3,9 ile 28,7 10³/μL arasında değişmekte olup, ortalaması 13,07±3,12'dir.

NEU değerleri 0 ile 27,8 10³/μL arasında değişmekte olup, ortalaması 11,42±3,89'dur.

NEU yüzdesi %0 ile %93,8 arasında değişmekte olup, ortalaması %73,30±8,18'dir.

LYM değerleri 0,1 ile 6,7 10³/μL arasında değişmekte olup, ortalaması 1,76±0,69'dur.

LYM yüzdesi %0,4 ile %42,6 arasında değişmekte olup, ortalaması %16,93±6,05'tir.

MONO değerleri 0 ile 10,9 10³/μL arasında değişmekte olup, ortalaması 0,70±0,37'dir.

MONO yüzdesi %0 ile %58,5 arasında değişmekte olup, ortalaması %5,60±3,47'dir.

EOS değerleri 0 ile 0,7 $10^3/\mu\text{L}$ arasında değişmekte olup, ortalaması $0,04\pm 0,07$ 'dir.

EOS yüzdesi %0 ile %4,7 arasında değişmekte olup, ortalaması $\%0,34\pm 0,50$ 'dir.

RBC değerleri 2,5 ile 6 $10^6/\mu\text{L}$ arasında değişmekte olup, ortalaması $4,17\pm 0,42$ 'dir.

HGB değerleri 9,1 ile 15,4 g/dl arasında değişmekte olup, ortalaması $11,50\pm 1,16$ 'dir.

HCT değerleri %18,9 ile %46,8 arasında değişmekte olup, ortalaması $\%34,90\pm 3,52$ 'dir.

MCV değerleri 58,5 ile 108,2 fl arasında değişmekte olup, ortalaması $83,81\pm 6,74$ 'tür.

MCH değerleri 17,3 ile 37,1 pg arasında değişmekte olup, ortalaması $27,31\pm 2,74$ 'tür.

MCHC değerleri 28,4 ile 35,5 g/dl arasında değişmekte olup, ortalaması $32,47\pm 1,06$ 'dir.

RDW değerleri %11,6 ile %41,2 arasında değişmekte olup, ortalaması $14,93\pm 2,51$ 'dir.

PLT değerleri 58 ile 491 $10^3/\mu\text{L}$ arasında değişmekte olup, ortalaması $235,40\pm 68,20$ 'dir.

MPV değerleri fl 6,1 ile 15,7 arasında değişmekte olup, ortalaması $9,49\pm 1,29$ 'dur.

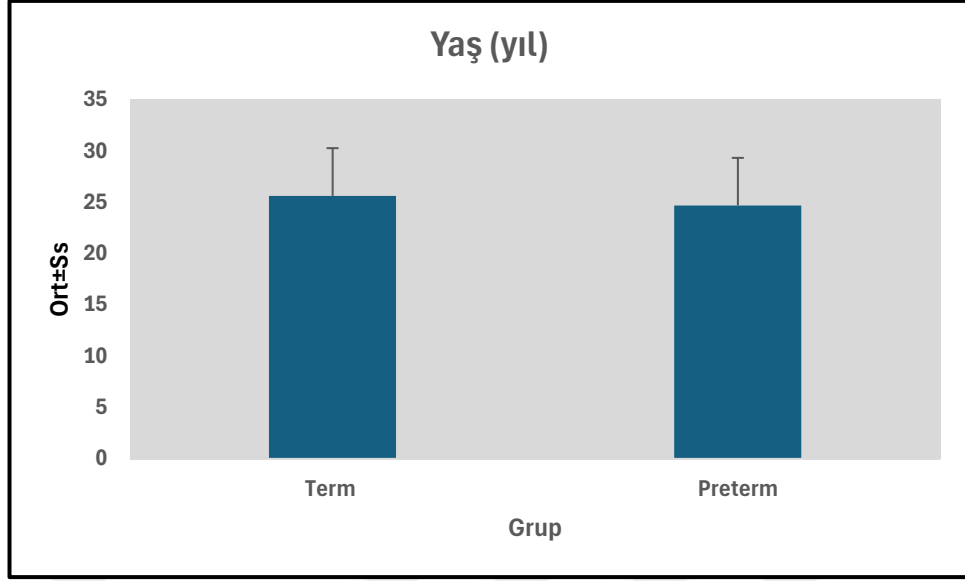
PCT değerleri %0 ile %0,4 arasında değişmekte olup, ortalaması $0,22\pm 0,05$ 'tir.

Tablo 4. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Grup		p
		Term (n=1562)	Preterm (n=585)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	25,64±4,65	24,70±4,64	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	25 (18-37)	24 (18-35)	
BMI (kg/m ²)	Ort±Ss	25,71±2,56	25,64±2,53	^a 0,614
	Medyan (Min-Maks)	25,7 (19,9-29,8)	25,7 (19,9-29,8)	
Bebek kilosu (gr)	Ort±Ss	3415,06±314,35	2410,35±656,25	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	3370 (3000-5190)	2600 (520-3260)	
APGAR 1 (n)	Ort±Ss	7,06±0,73	6,45±1,50	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	7 (2-9)	7 (1-8)	
APGAR 5 (n)	Ort±Ss	7,97±0,47	7,4±1,5	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	8 (3-9)	8 (1-9)	

^aStudent t Test **p<0,01

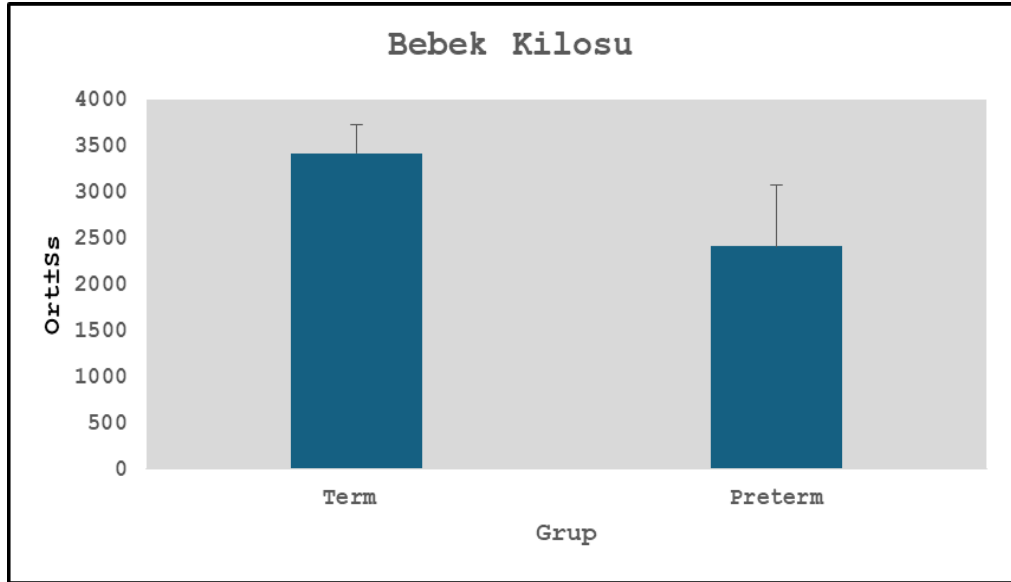
Term grubundaki olguların yaşları, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).



Şekil 3. Gruplara göre yaş dağılımı

Gruplara göre BMI değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Term grubundaki olguların bebek kiloları, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4. Gruplara göre bebek kilosu (gram) dağılımı

Term grubundaki olguların APGAR 1 değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

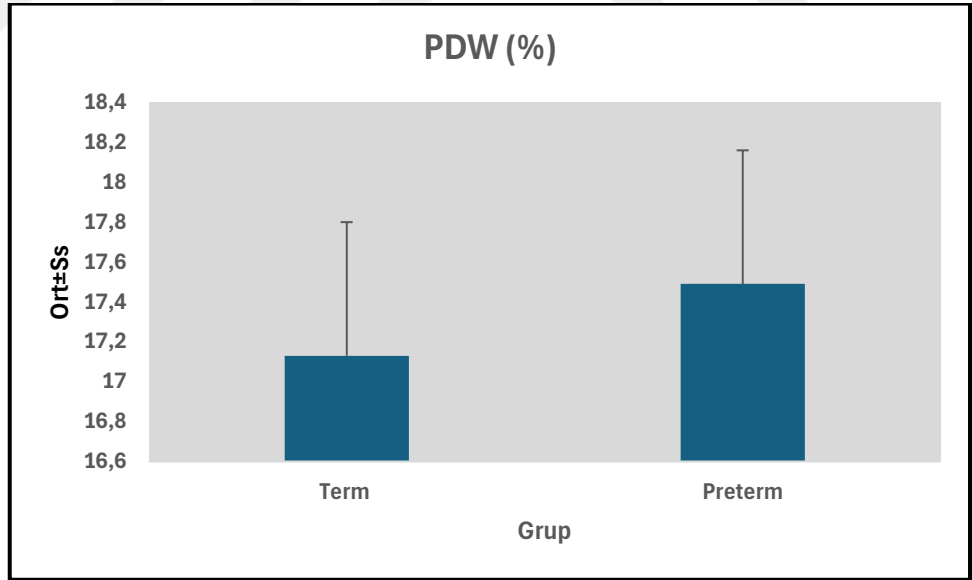
Term grubundaki olguların APGAR 5 değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

		Grup		
		Term (n=1562)	Preterm (n=585)	p
PDW (%)	Ort±Ss	17,13±0,67	17,49±0,67	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	16,9 (15,8-18,9)	17,4 (16,3-19,7)	

Şekil 5. Gruplara Göre PDW Ölçümleri Karşılaştırılması

^aStudent t Test **p<0,01

Preterm grubundaki olguların PDW değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).



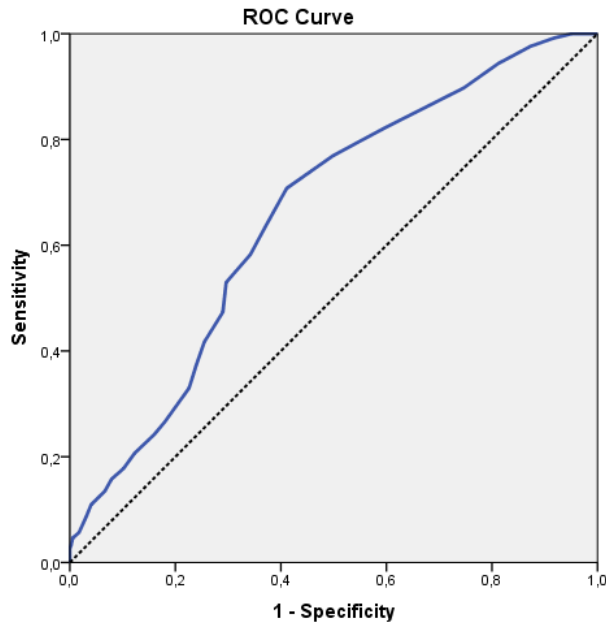
Şekil 6. Gruplara göre PDW değerleri dağılımı

Bu anlamlılıktan yola çıkarak PDW ölçümleri Preterm Riskini Öngörmeye bir gösterge olabilir mi diye ROC curve analizi ile cut off değer saptamayan karar verdik.

Tablo 5. Preterm Riskini Öngörmede PDW İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Curve			p
	Cutoff	Sensitive	Spesifise	Predictie Value	Negative Predictie Value	Area	95% Confidence Interval	
PDW (%)	≥17	76,92	50,13	56,6	85,3	0,659	0,634-0,683	0,001*

Bizim serimizde; preterm riskini öngörmede PDW %17 kesme değeri için; duyarlılık %76,92; özgüllük %76,92; pozitif kestirim değeri %50,13 ve negatif kestirim değeri %85,3'tür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %65,9 standart hatası %1,3 olarak saptanmıştır. preterm riskini öngörmede PDW %17 kesme değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). PDW ölçümü 17 ve üzeri olan olgularda preterm varlığını saptama riski 3,350 kat fazladır diyebiliriz. PDW ölçümü için ODDS oranı 3,350 (%95 CI: 2,698-4,160)'dir.



Şekil 7. Preterm varlığını öngörmede PDW ölçümünün ROC eğrisi.

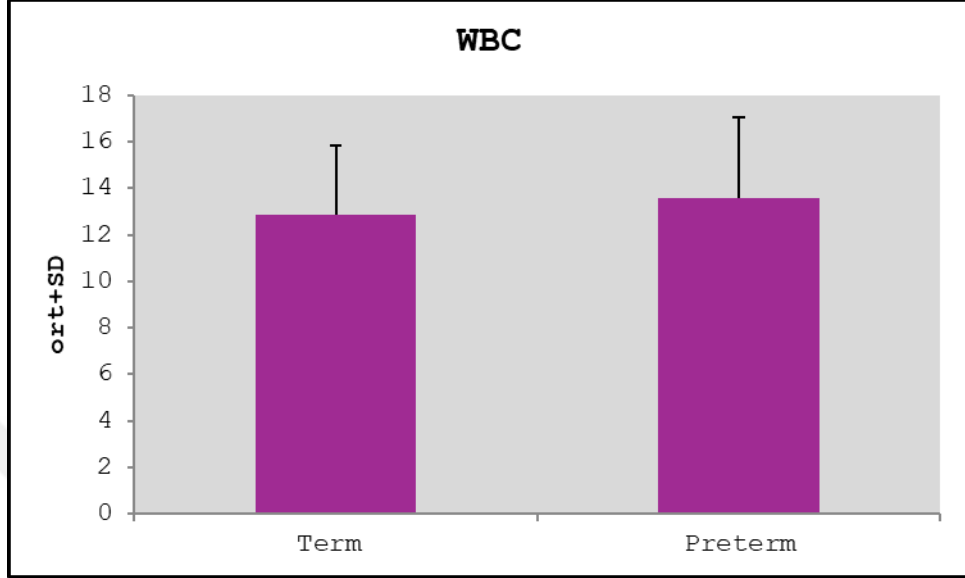
Tablo 6. Gruplara Göre Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

		Grup		
		Term (n=1562)	Preterm (n=585)	p
WBC (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	12,88±2,96	13,59±3,44	^a0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12,5 (3,9-27,9)	13 (4,6-28,7)	
NEU (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	11,28±3,86	11,79±3,94	^a0,006**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,1 (0-27,8)	11,5 (2,8-26)	
NEU (%)	<i>Ort±Ss</i>	72,80±8,18	74,61±8,05	^a0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	73,4 (0-92,3)	74,9 (35,4-93,8)	
LYM (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	1,74±0,66	1,79±0,76	^a0,123
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,6 (0,1-5,6)	1,7 (0,1-6,7)	
LYM (%)	<i>Ort±Ss</i>	17,09±5,93	16,52±6,32	^a0,051
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16,7 (0,4-41,4)	16,1 (0,8-42,6)	
MONO (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	0,70±0,39	0,68±0,32	^a0,273
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,7 (0-10,9)	0,6 (0-3,8)	
MONO (%)	<i>Ort±Ss</i>	5,75±3,64	5,22±2,92	^a0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,3 (0-58,5)	4,9 (0,1-31,2)	
EOS (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	0,03±0,06	0,04±0,08	^a0,008**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,5)	0 (0-0,7)	
EOS yüzde	<i>Ort±Ss</i>	0,32±0,47	0,38±0,59	^a0,042*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,1 (0-4,3)	0,1 (0-4,7)	

RBC (10⁶/μL)	<i>Ort±Ss</i>	4,19±0,42	4,12±0,43	^a0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,2 (2,5-6)	4,1 (2,9-5,9)	
HGB (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	11,55±1,15	11,38±1,18	^a0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,5 (9,1-15)	11,3 (9,1-15,4)	
HCT (%)	<i>Ort±Ss</i>	35,05±3,50	34,51±3,54	^a0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	35,1 (18,9-45,3)	34,5 (25,5-46,8)	
MCV (fl)	<i>Ort±Ss</i>	83,79±6,88	83,89±6,36	^a0,758
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	84,5 (58,5-108,2)	85,2 (63,7-99,4)	
MCH (pg)	<i>Ort±Ss</i>	27,30±2,78	27,36±2,66	^a0,613
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27,6 (17,3-37,1)	27,8 (19,6-34,5)	
MCHC (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	32,45±1,04	32,51±1,10	^a0,247
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32,4 (29,1-35,5)	32,5 (28,4-35,4)	
RDW (%)	<i>Ort±Ss</i>	15,03±2,62	14,67±2,16	^a0,003**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14,3 (11,7-41,2)	14,1 (11,6-26,7)	
PLT (10³/μL)	<i>Ort±Ss</i>	235,88±68,00	234,10±68,74	^a0,590
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	230 (58-491)	230 (75-484)	
MPV (fl)	<i>Ort±Ss</i>	9,47±1,24	9,52±1,41	^a0,424
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,3 (6,1-14,4)	9,4 (6,1-15,7)	
PCT (%)	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,05	0,22±0,06	^a0,711
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0-0,4)	

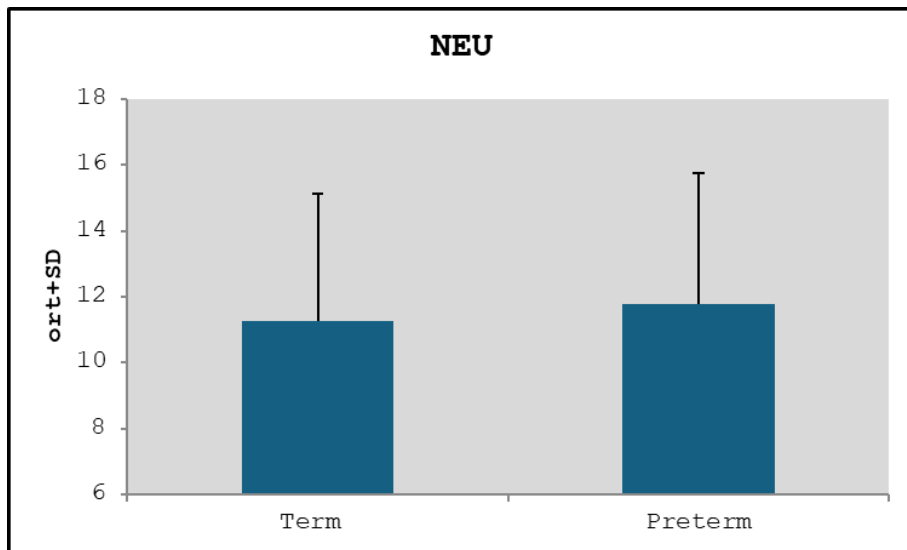
^aStudent t Test **p<0,01 *p<0,05

Preterm grubundaki olguların WBC değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



şekil 8. Grupların WBC ($10^3/\mu\text{L}$) dağılımı

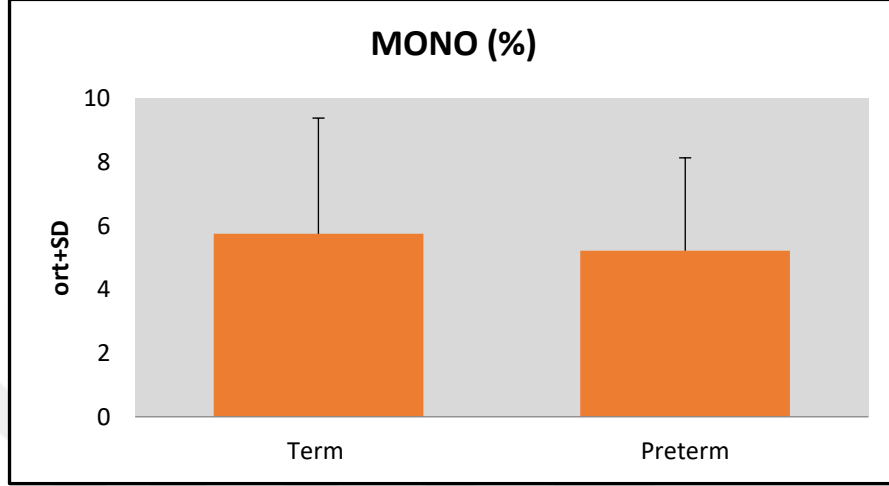
Preterm grubundaki olguların NEU değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$).



şekil 9. Grupların NEU ($10^3/\mu\text{L}$) dağılımı

Preterm grubundaki olguların NEU % değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Term grubundaki olguların MONO % değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).



Şekil 10. Grupların MONO % dağılımı

Preterm grubundaki olguların EOS değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$).

Preterm grubundaki olguların EOS % değerleri, term grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,042$; $p<0,05$).

Term grubundaki olguların RBC değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Term grubundaki olguların HGB değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Term grubundaki olguların HCT değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Term grubundaki olguların RDW değerleri, preterm grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$).

Gruplara göre LYM, LYM %, MONO, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPW ve PCT değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Preterm üzerine etkisi araştırılmak istenen anlamlı çıkan ve $p < 0,05$ olan değişkenler regresyon analizi ile değerlendirilmeye alınmıştır. Preterm üzerine etki eden risk faktörleri için oluşan model Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Preterm Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	B	p	ODDS	%95 CI	
				Lower	Upper
Sabit	5,747	0,001**	313,328		
Yaş (yıl)	-0,046	0,001**	0,955	0,934	0,977
PDW (\geq %17)	1,408	0,001**	4,087	3,224	5,181
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	0,070	0,001**	1,072	1,037	1,109
MONO (%)	-0,049	0,020*	0,952	0,914	0,992
EOS (%)	0,283	0,006**	1,327	1,083	1,626
HGB (g/dl)	-0,168	0,001**	0,845	0,766	0,933
RDW (%)	-0,089	0,001**	0,915	0,869	0,963

* $p < 0,05$

Çalışmaya alınan değişkenler Backward Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada; preterm üzerine etkisi olan risk faktörlerinden yaş, PDW, WBC, MONO yüzde, EOS yüzde, HGB ve RDW ölçümlerinin anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir ($p=0,001$; $p < 0,01$). Modelin açıklayıcılık katsayısı %75,4’tür.

Modele göre; yaştaki bir birimlik artış preterm riskini 0,955 birim (%95 CI: 0,934-0,977) azaltmaktadır. PDW’nin 17 ve üzerinde olması preterm riskini 4,087 kat (%95 CI:3,224-5,181) arttırmaktadır. WBC ölçümlerindeki bir birimlik artış preterm riskini 1,072 birim (%95 CI:1,037-1,109) arttırmaktadır. MONO yüzde ölçümlerindeki bir birimlik artış preterm riskini 0,952 birim (%95 CI:0,914-0,992) azaltmaktadır. EOS yüzde ölçümlerindeki bir birimlik artış preterm riskini 1,327 birim (%95 CI:1,083-1,626) arttırmaktadır. HGB ölçümlerindeki bir birimlik artış preterm riskini 0,845 birim (%95 CI:0,766-0,933) azaltmaktadır. RDW ölçümlerindeki bir birimlik artış preterm riskini 0,915 birim (%95 CI:0,869-0,963) azaltmaktadır.

Yaş, PDW, WBC, MONO yüzde, EOS yüzde, HGB ve RDW ölçümleri preterm üzerine bağımsız risk faktörüdür.



TARTIŞMA

Preterm doğum, tüm gebeliklerin yaklaşık %5-15'ini kapsar ve neonatal mortalite ile morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.¹¹⁰ Bu olgunun patofizyolojisinde inflamasyon, utero-plasental iskemi, immünolojik yanıtlar ve maternal hastalıklar gibi etmenler rol oynasa da preterm doğumların büyük bir kısmı idiyopatiktir.¹¹¹ Ayrıca, preterm doğum öyküsü, bu durumun en önemli risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır.¹¹² Bununla birlikte, vakaların çoğunda spesifik risk faktörleri tespit edilememesine rağmen, Prematür Membran Ruptürü (PROM), preterm uterin kontraksiyonlar, etnik farklılıklar, sigara kullanımı, obezite ve gebelikler arasındaki sürenin 18 aydan kısa olması en yaygın risk faktörleri arasında yer almaktadır.¹¹³

Preterm doğum hastalarında, inflamasyon ve olası devam eden iskemi süreci nedeniyle, MPV ve PDW gibi trombosit aktivasyon indekslerinin kontrollerden farklı olması gerektiğini varsaydık. Önceki çalışmalar, inflamasyonda bazı sitokinler yoluyla trombositlerin boyutunun ve hacminin farklı şekilde değiştiğini öne sürdü: düşük dereceli inflamatuvar bozukluklarda, trombüslerdeki büyük trombositlerin katılımıyla MPV değerleri artabilir. Öte yandan, yüksek dereceli inflamatuvar durumlarda, inflamasyon bölgesinde büyük trombositlerin tüketimi MPV düzeylerinde bir azalmaya neden olur.¹¹⁴ Gebeliğin kendisinin ve ayrıca doğumun trombosit aktivasyonuna neden olduğu iyi bilinmektedir.¹¹⁵ Trombosit indeksleri gebelik haftasına bağlı olarak da değişmektedir. Genel olarak, gebelik sırasında MPV ve PDW düzeylerinde telafi edici bir artışla birlikte dilüsyonel trombositopeni mevcuttur.¹¹⁶ Sigara içme durumu, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleri de trombositlerin boyutunu etkiler.¹¹⁷

Çalışmamızda, preterm doğum eylemi ve kontrol grubu sırasıyla 32,55-8 ve 30,4-2,4 gebelik haftasındaydı ($p>0,05$). Bu, yaklaşık olarak benzer trimesterde oldukları için, gebelik haftasının trombosit indeksleri üzerindeki etkisini dışlamaktadır. Çalışmamızdaki daha yüksek PDW düzeylerinin, erken doğum eylemi etiolojisinde olası yüksek dereceli inflamasyonun bir sonucu olabileceğini düşünüyoruz. Saleh ve ark. tarafından yapılan önceki bir çalışmada, ortalama

trombosit faktör-4 ve beta-tromboglobulin plazma konsantrasyonlarının, preterm doğumda maternal dolaşımında, tam doğum seviyelerine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹⁸ Preterm doğumda trombosit aktivasyonu önerisiyle uyumlu olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, maternal plazma sCD40L seviyelerinin preterm doğumda tam doğum konsantrasyonlarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹¹⁹

Çalışmamızdaki tüm kan örnekleri antikoagülan madde olarak potasyum etilendiamintetraasetat (EDTA) içeren tüplere alındı ve örneklemeden sonraki iki saat içinde analiz edildi. Önceki çalışmalarda trombosit indeksleri ile ilgili sonuçların yorumlanmasında bazı zorluklardan bahsedilmektedir.¹²⁰ PDW düzeylerinin zamana bağlı olarak değişmesi, kan örneği alınması ile örnek analizi arasındaki zaman dilimine göre bazı farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Ayrıca kan tüpünde farklı antikoagülan maddelerin kullanılması da trombosit indekslerini etkilemektedir.¹²¹ Yukarıda belirtilen bu faktörler, trombosit indeksleri ile ilgili önceki çalışmalarda farklı yorumların yapılmasına neden olmuş olabilir.¹²² Ancak önceki çalışmalarda MPV değerlerinin kan örneğinin alınmasından sonraki bir saat içinde ölçümün yapılması durumunda etkilenmediği gösterilmiştir.¹²³ Çalışmamızın sınırlılığı, bu çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi nedeniyle örnekleme ile ölçüm arasındaki zaman dilimi üzerinde kontrolümüzün olmamasıdır. Ancak, MPV'de beklenen zamana bağlı artış ve PDW'de azalmanın aksine, erken doğum eylemi grubunda MPV düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmadığını ve PDW düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu fark ettik; bu da PDW düzeylerinin artmasının erken doğum eylemini tahmin edebileceğine dair bir bulgudur. PDW düzeyleri için ROC eğrisi analizi, PDW düzeylerinin preterm doğum için yüksek riskli popülasyonu ayırt etmede kullanılabileceğini ortaya koydu. PDW için 17(%)'lik bir kesme değeri kullanılarak, duyarlılık %76,92 ve özgüllük erken doğum eylemi için %50,13 olarak bulundu.

Çalışmamızda erken doğum eylemi grubunda daha düşük hemoglobin seviyeleri bulduk. Anne anemisi ile erken doğum arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birkaç çalışma anne anemisinin erken doğumla ilişkili olduğunu göstermiştir,¹²⁴ oysa bazı çalışmalar anne anemisi ile erken doğum dahil olmak üzere kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki bulamamıştır.¹²⁵

Preterm doğum ve hemoglobin seviyeleri ilişkisinin netleştirilmesi açısından daha geniş hasta grupları ile çoklu merkez çalışmalarına ihtiyaç vardır.

RBC yıkımı veya üretimini içeren herhangi bir hastalık, RBC büyüklüğündeki değişkenliği artırabilir ve RDW yükselmesine yol açabilir. Bu basit belirtecin, sepsiste, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akut pankreatit, malignite, enfektif endokardit dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlardaki olumsuz sonuçları öngörmeye bir role sahip olabileceği gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen bütün hastalıklardaki RDW artışıdaki temel mekanizma net aydınlatılmamıştır. Enflamasyon ve enfeksiyonda dolaşımda artmış sitokinler eritropoizde düzensizliklere neden olur. Bu duruma bağlı olarak yükselen RDW ise IL-6, TNF-alfa, gibi dolaşımdaki sitokin düzeylerinin enflamasyonda artmış salınımını yansıtır. RDW nin artmasında altta yatan diğer bir mekanizma ise oksidatif stresin eritroid dokusunu ve dolaşımdaki eritrositleri etkileyebileceğidir.

Preterm gebelerin RDW'si, term gebelik haftasına sahip gebelerden daha yüksek çıkmıştır. Bu nedenle, kararsız bir eritropoez ve / veya stres durumunun, özellikle preterm gebelikte yüksek RDW değerlerine yansıdığını söyleyebiliriz. Yüksek RDW'nin altta yatan inflamatuvar stresi açıkça yansıttığı anemik olmayan hastalardan seçilen grubumuzda özellikle önemli olmuştur. Özdoğan ve ark. RDW ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve inflamasyonun artmış RDW'ye yol açtığını söylemişlerdir.¹²⁶

PLT, WBC ve endotel arasında bağlantı köprüsü oluşturarak lökositlerin toplanmasında rol oynayabilirler. Saleh ve ark. daha önceki bir çalışmada, trombosit faktör-4 ve beta-tromboglobulin plazma konsantrasyonlarının, PE'li gebelerin dolaşımında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹²⁷ sCD40L, hem platelet adezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eden NO'in sentezini antagonize eder, hem de endotelial disfonksiyona neden olan serbest oksijen radikalleri üretimini ve inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olur. Aktive olan PLT'ler daha fazla sCD40L üretirler bu da inflamatuvar reaksiyonu daha da fazla güçlendirir. PE'de meydana gelen muhtemel PLT aktivasyonu ile uyumlu olarak, sCD40L düzeyleri term doğum yapanlarla karşılaştırıldığında preterm doğumda daha yüksekti.

SONUÇ

Bu çalışma, preterm doğumun öngörülmesinde PDW değerlerinin potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, PDW değerlerinin PTE riski taşıyan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

PTE grubunda PDW değerlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiş ve bu durum, inflamasyon ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar, PDW'nin maternal inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabileceğini ve PTE patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, ön bulgularımız PDW \geq %17 erken doğum eylemini %76,92 duyarlılık ve %50,13 özgüllükle tahmin edebileceğini gösterdi.

Ancak, PDW'nin preterm doğum öngörüsündeki spesifik rolünü daha iyi anlamak ve klinik kullanıma uygunluğunu değerlendirmek için daha geniş örneklem grupları ve prospektif çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak, PDW'nin non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yönelik çabaları destekleyecek niteliktedir. Bu bulgular, PDW'nin PTE'nin erken tanısında rutin klinik uygulamalara entegrasyonu için ileri çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
2. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(2):E65-E90. doi:10.1097/AOG.0000000000004479
3. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(8):723-731. doi:10.1016/J.JGYN.2015.06.010
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Accessed November 2, 2024. https://hips.hacettepe.edu.tr/tr/nufus_ve_saglik_arastirmalari_serisi-59
5. Spong CY. Defining “term” pregnancy: Recommendations from the defining “term” pregnancy workgroup. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(9):611-612. doi:10.1097/01.OGX.0000435519.66840.48
6. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-38. doi:10.2471/BLT.08.062554
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
8. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379(9814):445-452. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8
9. MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews TJ, Hoyert DL, Kochanek KD. Trends in preterm-related infant mortality by race and ethnicity, United States, 1999-2004. *Int J Health Serv*. 2007;37(4):635-641. doi:10.2190/HS.37.4.C
10. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):27-32. doi:10.1016/J.SINY.2018.09.006
11. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73. doi:10.1016/J.SINY.2015.12.011
12. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
13. Behrman RE, Butler AS, Outcomes I of M (US) C on UPB and AH. Biological Pathways Leading to Preterm Birth. Published online 2007. Accessed November 2, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11353/>
14. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-1507. doi:10.1056/NEJM200005183422007

15. Lopez E, Bermejo N, Berna-Erro A, et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch Biochem Biophys*. 2015;585:75-81. doi:10.1016/J.ABB.2015.09.012
16. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29(3):153-162. doi:10.1016/J.BLRE.2014.10.003
17. Monteiro PF, Morganti RP, Delbin MA, et al. Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: a role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11. doi:10.1186/1475-2840-11-5
18. Karimi P, Rashtchizadeh N. Oxidative Versus Thrombotic Stimulation of Platelets Differentially activates Signalling Pathways. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5(2):61-65. doi:10.5681/JCVTR.2013.013
19. Wu J, Zhang J, Yang J, Zheng TQ, Chen YM. Association between platelet indices and risk of preeclampsia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(7):2764-2770. doi:10.1080/01443615.2022.2109136
20. Simpson LL. Practice Bulletin No. 175 Summary: Ultrasound in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(6):1459-1460. doi:10.1097/AOG.0000000000001812
21. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1). doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2
22. Lyons CA, Garite TJ. Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(1):35-41. doi:10.1097/00003081-200203000-00006
23. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-765. doi:10.1126/SCIENCE.1251816
24. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med*. 2014;370(3):254-261. doi:10.1056/NEJMCP1103640
25. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31-33. doi:10.1002/IJGO.13195
26. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:40-49. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2020.09.003
27. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6). doi:10.1136/BMJOPEN-2016-015402
28. Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., et al. (2010) Williams Obstetrics. 23rd Edition, McGraw-Hill, New York. - References - Scientific Research Publishing. Accessed December 13, 2024. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2187949>
29. Holzman C, Kelly R, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):148-158. doi:10.1093/AJE/KWP131
30. Kramer MS, Melean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 1992;136(5):574-583. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A116535
31. Berkowitz GS, Kasl S V. The role of psychosocial factors in spontaneous preterm delivery. *J Psychosom Res*. 1983;27(4):283-290. doi:10.1016/0022-3999(83)90050-8
32. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(6):1217-1224. doi:10.1097/AOG.0B013E3181A66F2D

33. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):585-591. doi:10.1016/0002-9378(93)90499-9
34. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*. 1995;1(5):460-463. doi:10.1038/NM0595-460
35. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and immunotolerance of the fetus. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(6):917-921. doi:10.1016/S0006-2952(02)01547-2
36. Jones SA, Challis HRG. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;29(3):165-168. doi:10.1159/000293368
37. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(7). doi:10.1002/14651858.CD004947.PUB3
38. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(1):3-13. doi:10.1002/MRDD.10008
39. World health statistics 2013. Accessed December 13, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564588>
40. López Bernal A. Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7 Suppl 1(Suppl 1). doi:10.1186/1471-2393-7-S1-S2
41. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):317-326. doi:10.1016/J.SINY.2006.05.001
42. Lopez E, Bermejo N, Berna-Erro A, et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch Biochem Biophys*. 2015;585:75-81. doi:10.1016/J.ABB.2015.09.012
43. Monteiro PF, Morganti RP, Delbin MA, et al. Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: a role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11. doi:10.1186/1475-2840-11-5
44. Wu J, Zhang J, Yang J, Zheng TQ, Chen YM. Association between platelet indices and risk of preeclampsia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(7):2764-2770. doi:10.1080/01443615.2022.2109136
45. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(1):3-9. doi:10.1016/J.EJOGRB.2008.07.020
46. Speer EM, Gentile DA, Zeevi A, Pillage G, Huo D, Skoner DP. Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. *Hum Immunol*. 2006;67(11):915-923. doi:10.1016/J.HUMIMM.2006.08.291
47. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009;170(11):1358-1364. doi:10.1093/AJE/KWP324
48. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1134-1146. doi:10.1111/J.1600-0412.2012.01501.Xnu

49. Bronstein JM, Wingate MS, Brisendine AE. Why Is the U.S. Preterm Birth Rate So Much Higher Than the Rates in Canada, Great Britain, and Western Europe? *Int J Health Serv.* 2018;48(4):622-640. doi:10.1177/0020731418786360
50. MacDorman M, Mathews T. Behind international rankings of infant mortality: How the United States compares with Europe. *International Journal of Health Services.* 2010;40(4):577-588. doi:10.2190/HS.40.4.a
51. Kim MK, Lee SM, Bae SH, et al. Socioeconomic status can affect pregnancy outcomes and complications, even with a universal healthcare system. *Int J Equity Health.* 2018;17(1):2. doi:10.1186/S12939-017-0715-7
52. Margerison-Zilko CE, Strutz KL, Li Y, Holzman C. Stressors Across the Life-Course and Preterm Delivery: Evidence From a Pregnancy Cohort. *Matern Child Health J.* 2017;21(3):648-658. doi:10.1007/S10995-016-2151-5
53. Gavin AR, Holzman C, Siefert K, Tian Y. Maternal depressive symptoms, depression, and psychiatric medication use in relation to risk of preterm delivery. *Womens Health Issues.* 2009;19(5):325-334. doi:10.1016/J.WHI.2009.05.004
54. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0191002
55. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-572. doi:10.1056/NEJM199602293340904
56. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485-503. doi:10.1093/HUMUPD/DMS018
57. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004;328(7434):261-264. doi:10.1136/BMJ.37957.560278.EE
58. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: Risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4 Pt 1):1047-1053. doi:10.1016/S0002-9378(96)80051-2
59. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(11):1189-1199. doi:10.1111/J.1600-0412.2011.01187.X
60. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1094-1099. doi:10.1067/MOB.2000.108866
61. Nadeau HCG, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):100-105. doi:10.1016/J.SINY.2015.12.008
62. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):423-427. doi:10.1080/14767050802360783
63. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health.* 1994;84(3):405-410. doi:10.2105/AJPH.84.3.405

64. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(4):623-635. doi:10.1016/S0029-7844(99)00598-0
65. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):465-472. doi:10.1016/S0002-9378(00)70240-7
66. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(10):1345-1349. doi:10.1038/SJ.EJCN.1601690
67. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(10):1345-1349. doi:10.1038/SJ.EJCN.1601690
68. Carbonne B. Is it possible to improve diagnostic and prognostic criteria of preterm labour? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;117(SUPPL.):S6. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.07.008
69. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-572. doi:10.1056/NEJM199602293340904
70. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001;25(4):223-235. doi:10.1053/SPER.2001.26417
71. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):579-587. doi:10.1002/UOG.5323
72. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):767-772. doi:10.1016/0002-9378(90)91065-K
73. McLeod L. How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction? *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2008;178(6):727. doi:10.1503/CMAJ.080242
74. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):990-996. doi:10.1067/mob.2002.121727
75. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001;25(4):223-235. doi:10.1053/SPER.2001.26417
76. Miller RF, Bates JD, Svejcar TJ, Pierson FB, Eddleman LEL. Biology, Ecology, and Management of Western Juniper. *Technical Bulletin*. 2005;152(Technical Bulletin 152):77. doi:10.1056/NEJM199801013380103
77. Iams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):141-145. doi:10.1016/0002-9378(95)90182-5
78. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(3):207-212. doi:10.1111/J.1471-0528.1995.TB09095.X

79. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):990-996. doi:10.1067/mob.2002.121727
80. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):675-687. doi:10.1097/00003081-199538040-00002
81. Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K, Kudo T. Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):644-645. doi:10.1067/MOB.2000.104223
82. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(5):424. doi:10.1034/J.1600-0412.2002.810509.X
83. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstetrics and gynecology.* 2000;96(4):490-497. doi:10.1016/S0029-7844(00)01004-8
84. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):839-851. doi:10.1016/0002-9378(93)90014-A
85. O'Brien JM, Peeler GH, Pitts DW, Salama MM, Sibai BM, Mercer BM. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):1107-1111. doi:10.1016/S0002-9378(13)90045-4
86. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, et al. High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. *Br J Nutr.* 2015;114(3):455-461. doi:10.1017/S0007114515001932
87. Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(3):163-166. doi:10.1080/14767050500244610
88. Gardiner EE, Andrews RK. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol.* 2014;844:263-275. doi:10.1007/978-1-4939-2095-2_13
89. Gardiner EE, Andrews RK. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol.* 2014;844:263-275. doi:10.1007/978-1-4939-2095-2_13
90. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):333-338. doi:10.4314/AHS.V13I2.19
91. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2014;29(5):885.e1-885.e6. doi:10.1016/J.JCRC.2014.04.020
92. Ulkumen BA, Pala HG, Calik E, Koltan SO. Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture? (MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pak J Med Sci.* 2014;30(2):352-355. doi:10.12669/pjms.302.4177
93. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(12):2131-2137. doi:10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC

94. Turhan NÖ, Karabulut A, Adam B. Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission-to-delivery interval. *J Perinat Med*. 2000;28(2):133-139. doi:10.1515/JPM.2000.018
95. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, et al. Premature labor: a state of platelet activation? *J Perinat Med*. 2008;36(5):377-387. doi:10.1515/JPM.2008.082
96. Wu J, Zhang J, Yang J, Zheng TQ, Chen YM. Association between platelet indices and risk of preeclampsia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(7):2764-2770. doi:10.1080/01443615.2022.2109136
97. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1052-1056. doi:10.1002/PD.2126
98. Kokulu K, Günaydın YK, Akıllı NB, et al. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(6):684-691. doi:10.5152/TJG.2018.17563
99. Peng L, Cao B, Hou F, et al. Relationship between Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Immunol Res*. 2023;2023. doi:10.1155/2023/6841344
100. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(6):1301-1308. doi:10.1097/AOG.0B013E318236E7DB
101. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2020;45(6):328-337. doi:10.1097/NMC.0000000000000656
102. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/8367571
103. De Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot MDL, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(3):532-536. doi:10.1097/01.AOG.0000154157.22500.1D
104. Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(1):14-18. doi:10.1097/01.AOG.0000164466.06180.AD
105. Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(1):14-18. doi:10.1097/01.AOG.0000164466.06180.AD
106. Simhan HN. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):e29-e38. doi:10.1097/AOG.0000000000001265
107. Allen JR, Helling TS, Langenfeld M. Intraabdominal surgery during pregnancy. *Am J Surg*. 1989;158(6):567-569. doi:10.1016/0002-9610(89)90194-3
108. Haram K, Mortensen JHS, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(4):371-378. doi:10.3109/14767058.2014.918095

109. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-2030. doi:10.1080/14767058.2017.1323860
110. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FGC, Souza JP. Predictors of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2006;94(1):5-11. doi:10.1016/J.IJGO.2006.03.022
111. Halimiasl AA, Safari S, Hamrah MP. Epidemiology and Related Risk Factors of Preterm Labor as an obstetrics emergency. *Emergency.* 2017;5(1):e3. Accessed December 13, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5325899/>
112. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology.* 2007;110(2 Pt 1):405-415. doi:10.1097/01.AOG.0000275287.08520.4A
113. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;291:196-205. doi:10.1016/J.EJOGRB.2023.10.013
114. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58. doi:10.2174/138161211795049804
115. Holmes VA, Wallace JMW, Gilmore WS, McFaul P, Alexander HD. Soluble P-selectin levels during normal pregnancy: a longitudinal study. *BJOG.* 2002;109(9):997-1002. doi:10.1111/J.1471-0528.2002.01523.X
116. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1052-1056. doi:10.1002/PD.2126
117. Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, et al. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 1992;251(3):105-110. doi:10.1007/BF02718370
118. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(5):388-391. doi:10.1159/000097694
119. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, et al. Premature labor: a state of platelet activation? *J Perinat Med.* 2008;36(5):377-387. doi:10.1515/JPM.2008.082
120. Wu J, Zhang J, Yang J, Zheng TQ, Chen YM. Association between platelet indices and risk of preeclampsia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022;42(7):2764-2770. doi:10.1080/01443615.2022.2109136
121. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1509-1515. doi:10.1111/J.1742-1241.2009.02070.X
122. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58. doi:10.2174/138161211795049804
123. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1509-1515. doi:10.1111/J.1742-1241.2009.02070.X

124. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):182-186. doi:10.1016/J.EJOGRB.2005.02.015
125. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter G, Blankson M. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology.* 1991;77(2):190-194. doi:10.1097/00006250-199102000-00005
126. Kaya Özdoğan H, Karateke F, Özyazıcı S, et al. The predictive value of red cell distribution width levels on mortality in intensive care patients with community-acquired intra-abdominal sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2015;21(5):352-357. doi:10.5505/TJTES.2015.26737
127. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):767-772. doi:10.1016/0002-9378(90)91065-K





T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022 / 11 - 29	Tarih: 09 / 12 /2022
	Doç. Dr. Murat ALAN ' ın sorumlusu olduğu ve Ass. Dr. Ahmet KARABULUT ' un Tez çalışması olarak yapılması planlanan " Preterm Eylemin Belirlenmesinde PDW ' nin Prognostik Değeri " isimli araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
Çalışma; araştırmanın yürütüleceği sağlık kuruluşunun baskınlığı / idari sorumlu hekimliğinin bilgilendirilmesinden ve imza alındıktan sonra başlatılmalıdır. Çalışmada herhangi bir değişiklik yapıldığında; (araştırmacılar isim, sıralama, yer ve maternal değişikliği; Tek merkezden Çuk Merkez geçildiğinde Etik Kurul Onayı alındıktan sonra başlanmalıdır)		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	SBU İzmir Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzuna
---------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?	İmza
Prof. Dr. Dilek YILMAZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ibrahim UYAR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yeliz PEKÇEVİK	Radyoloji	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya PARILDAR	Aile Hekimliği	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muhammet Ali KANIK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eda KARADAĞ ÖNCEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Sibel DEMİRAL SEZER	İç Hastalıkları	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İnanç KARAKOYUN	Tıbbi Biyokimya	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Murat YEŞİLARAS	Acil Tıp	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İyül KÖSE GÜLDOĞAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İbrahim ABUD	Kalp Damar Cerrahisi	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taylan KAYA	Genel Cerrahi	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nural YILMAZ	Tıbbi Mikrobiyoloji	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan Canan KELLTEN TALU	Tıbbi Patoloji	SBU Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ömer DEMİR	Farmakoloji	SBU Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	



T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



KOMİSYONUNUN ADI	SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	SBÜ İzmir Tepecik SUAM
TELEFON	0 232 469 69 69 - 6128 / 6708
FAKS	
E-POSTA	

DOSYA NO:		
ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> YÜKSEK LİSANS TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ KODU		
SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI VE UZMANLIK ALANI	Doç. Dr. Murat ALAN Kadın Hastalıkları ve Doğum	
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Ass. Dr. Ahmet KARABULUT	
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Mevcut Durum	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input checked="" type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut Değil		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

SBÜ İzmir Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu karar Formu