



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SEZARYEN İLE DOĞUM YAPAN TERM VE PRETERM GEBELERDE
MATERNAL VE UMBİLİKAL KORD HE4 DÜZEYLERİ

Dr. Hande Esra KOCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

SEZARYEN İLE DOĞUM YAPAN TERM VE PRETERM GEBELERDE
MATERNAL VE UMBİLİKAL KORD HE4 DÜZEYLERİ

Dr. Hande Esra KOCA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde beraber çalışma şansına sahip olduğum, değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen cerrahi nosyonunun farkındalığını öğreten sonsuz hoşgörü sahibi çok değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tuncay Küçüközkan' a ve tanımaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum, her türlü zorlukta gerek tıbbi gerekse günlük hayatta bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen kendime örnek aldığım Sayın Prof.Dr.Gamze Sinem Çağlar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren hep yanımda olduğunu hissettiren, benden desteğini esirgemeyen birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum Op. Dr. Arzu Bostancı Durmuş' a,

Tez çalışması için gerekli örneklerin toplanmasında büyük yardımları olan birlikte çalışma fırsatı bulduğum için çok mutlu olduğum biricik arkadaşım Uzm.Dr Betül Tokgöz Çakır' a ve çalışma arkadaşlarım Dr. Ayşe Açikel' e, Dr. İrem Duman' a, Dr.Sarper Sapcı ' ya, Dr. Tuğçe Tunç' a,

Zor iş yükümüzü fedakarlıklarla paylaştığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Tez çalışması laboratuvar aşamasında sonsuz desteklerini esirgemeyen Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tuba Candar' a ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimime başladığım Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı değerli hocalarına ve hastanemiz değerli uzmanlarına,

Bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğin diğer tüm çalışanlarına da ayrıca çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca yanımda hissettiğim, bu kutsal mesleğe seçmeye karar vermemde ve bugünüme gelmemde sonsuz emekleri olan, bana en büyük desteği veren sevgili aileme de ayrıca çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

SEZARYEN İLE DOĞUM YAPAN TERM VE PRETERM GEBELERDE MATERNAL VE UMBİLİKAL KORD HE4 DÜZEYLERİ

Amaç: Sezeryan ile doğum yapan preterm ve term gebelerin maternal ve fetal kord kanlarında Human epididimis protein 4 (HE4) düzeyini karşılaştırmak ve bu çalışma kapsamında HE4'ün fetal akciğer matüritesi, yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacı, Apgar skoru, yenidoğan doğum kilosu arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Kontrol grubunda term gebeliği olan (≥ 37 hafta) 52 gebe ile preterm gebeliği olan (24 – 37 hafta arası) 30 gebe olmak üzere toplamda 82 gebe çalışmaya dahil edildi. Maternal venöz kanda ve fetal umbilikal kordda HE4 düzeyleri çalışıldı. Akciğer matürasyonunun belirteci amniyon mayisinde lamellar body düzeyinin ölçülmesi ile belirlendi. Yenidoğanların doğum kiloları, 1. Ve 5. dakika Apgar skorları, yoğun bakım takibi varlığı değişkenleri arası ilişkisi değerlendirildi. Term, preterm gruplar dışında subgruplarda (erken preterm, geç preterm, erken term ve term) tüm parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Gebeler arasında maternal demografik özellikler açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Term ve preterm gruplar arasında doğum kilosu açısından anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,001$). Sezeryan endikasyonu açısından term ve preterm gebelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmada yenidoğanların 1. ve 5. dk Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakımda kalma süreleri özellikleri incelendiğinde term ve preterm doğumlarda yenidoğanların 1.dk Apgar ($p = 0,005$) ve 5. dk Apgar ($p = 0,003$) değerlerinde anlamlı bir farklılık bulundu. Preterm yenidoğanlarda 1. ve 5. dk Apgar skorunun, term gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Term ve preterm gruplarda mHE4 ve uHE4 düzeyi ile ilgili yapılan analizde iki grup arasında uHE4 düzeyi ($p = 0,036$) anlamlı bir fark varken, mHE4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,108$). Çalışmada incelenen subgruplar arasında umbilikal HE4 düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0,004$). Erken pretermde istatistiksel olarak anlamlı u HE4 düzeyleri bulundu.

Maternal ve umbilikal HE4 düzeyleri korele değildi. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını belirleyen ana faktör doğum kilosu olarak bulundu. (Odds ratio=0,994, 95%CI: 0,991-0,997). Sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla % 91,7 ve %91,4 olarak saptandı. Pozitif ve negatif değer ler ise sırasıyla %64,7 ve %98,5 olarak bulundu.

Amniyon lameller cisim ile uHE4 korelasyonu gözlemlendi; $r=-0,389$ ($p<0,001$) . Maturasyonu belirleyen ana faktör uHE4 olarak belirlendi. Maturasyon için uHE4'e göre sınır değer: 281 (AUC: %71,9 $p=0,003$).Bu sınır değerine ait sensitivite değeri: %96,8, spesifite değeri: %45 idi. Akciğer maturasyonu tam olan hastalarda gebelik haftası, doğum kilosu ve Apgar skorları anlamlı yüksek bulunup, bu hastalarda uHE4 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,003$).

Tüm faktörler dikkate alınarak (uHE4, apgar 1.dk, apgar 5.dk, amniyon lamellar cisim ve doğum kilosu) yoğun bakımda kalmayı etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde doğum kilosu etkili tek faktör olarak bulundu (Odds ratio=0,994, 95%CI: 0,991-0,997). Maturasyon için uHE4'e göre sınır değer: 281 (AUC: %71,9 $p=0,003$).Bu sınır değerine ait sensitivite değeri: %96,8, spesifite değeri: %45 idi. İki karşılaştırma grubu arasında yenidoğan doğum kilosu özelliğinde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Doğum kilosu ortalamalarına bakıldığında 37 hafta altı yenidoğanların doğum kilosu ortalama $2628,8 \pm 434,5$ gr iken 37 hafta ve üzeri yenidoğanların doğum kilosu ortalama $3437,0 \pm 334,3$ gr aralığında bulundu. Yoğun bakım ihtiyacı için doğum kilosuna göre sınır değer: 2727,5 kg (AUC: %91,7 $p<0,001$) olarak hesaplandı. Bu sınır değer: değerine ait sensitivite değeri: %91,7, spesifite değeri: %91,4 idi.

Sonuç: HE4 düzeyinin obstetrikte henüz kullanımı mevcut değildir. Akciğer yüzey epitelinde salınan HE-4 için yenidoğan bebeklerin kan düzeyleri ile ilgili hiç veri bulunmamaktadır. HE4 düzeyinin fetal distressi öngörmedeki yerinin klinik kullanımda yer bulabilmesi amacıyla bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: HE4, Umbilikal HE4, Akciğer maturasyonu

ABSRTACT

HE4 LEVELS IN TERM AND PRETERM PREGNANT PATIENTS WHO GAVE BIRTH WITH CESERIAN SECTION

Objective: The aim of this study was to compare the level of human epididymis protein 4 (HE4) in maternal and fetal cord blood of preterm and term pregnant women who had a cesarean section and also to investigate relations fetal lung maturation, neonatal intensive care needs, apgar score, neonatal birth weight between HE4.

Materials and Methods: In control group, a total of 82 pregnant consisting of 52 women with term pregnancy (≥ 37 weeks) and 30 women with preterm pregnancy (24 to 37 weeks) were included in the study. HE4 levels were studied in maternal venous blood and fetal umbilical cord. The marker of lung maturation was determined by measuring the level of lamellar body in amniotic fluid. The relationship between birth weight of newborns, APGAR scores of 1st and 5th minutes, presence of intensive care follow-up variables were evaluated. On Subgroups other than term and pretem (early preterm, late preterm, preterm and term), all parameters were compared.

Results: There was no difference between pregnant women's maternal demographic characteristics. There was a significant difference between two groups in term and preterm groups's birth weights ($p < 0.001$). In terms of cesarean indication there was no statistically significant difference between term and preterm pregnancies. In this study, when the first and fifth minutes Apgar scores of newborns and neonatal intensive care unit stay were examined, a significant difference was found between the first and second Apgar ($p = 0.005$) and 5th minute Apgar ($p = 0.003$) values of newborns in term and preterm births. In the preterm newborns, the 1st and 5th min Apgar scores were statistically lower than the term group. In the analysis of mHE4 and uHE4 levels in term and preterm groups, uHE4 level ($p = 0.036$) was significantly different between the two groups, while there was no statistically significant difference between mHE4 levels ($p = 0.108$). There was a significant difference in umbilical

HE4 levels among the subgroups studied ($p = 0.004$). Statistically significant levels of HE4 were found in early preterm.

In the study, maternal and umbilical HE4 levels were not correlated. The main factor determining the need for neonatal intensive care was found as birth weight. (Odds ratio = 0.994, 95% CI: 0.991-0.997). Sensitivity and specificity values were 91.7% and 91.4%, respectively. Positive and negative values were 64.7% and 98.5%, respectively.

The correlation between uHE4 and amniotic lamellar body was observed; $r = -0.389$ ($p < 0.001$). Maturation was determined as the main factor uHE4. For maturation, cut-off according to uHE4: 281 (AUC: 71.9% $p = 0.003$). This cut-off value's sensitivity value was 96.8%, specificity value: 45%. Patients with complete lung maturation were observed as having an pregnancy week, birth weight and Apgar scores being significantly higher and uHE4 levels were found to be significantly lower in these patients ($p = 0.003$).

Considering all factors (uHE4, apgar, 1.dk, apgar 5.min, amnion lamellar body and birth kg) birth weight was found as the affecting factor to the stay in intensive care unit by logistic regression analysis (Odds ratio = 0.994, 95% CI: 0.991 -0.997). For maturation, cut-off according to uHE4: 281 (AUC: 71.9% $p = 0.003$). This cut-off value's sensitivity value was 96.8%, specificity value: 45%. A significant difference was found between the two comparison groups in terms of neonatal birth weight ($p < 0.001$). While the mean weight of newborns under 37 weeks was 2628.8 ± 434.5 gr, the weight of newborns at 37 weeks and over was found as 3437.0 ± 334.3 gr. According to the birth weight, cut-off was calculated as 2727.5 kg (AUC: 91.7% $p < 0.001$) for intensive care. The sensitivity value of this cut-off value was 91.7% and the specificity value was 91.4%.

Conclusion: There is no usage of the HE4 level in obstetrics yet. Analysing the blood levels of newborn infants for HE4 levels released from the lung surface epithelium, there is no data on the blood levels of newborn infants. Extensive research in this area is necessary to the usage of HE4 levels as a decision point in predicting fetal distress in clinical use.

Keywords: HE4, Umbilical HE4, Lung Maturation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSRTACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1-GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.PRETERM DOĞUM:	3
2.1.1 Tanım:	3
2.1.2 İnsidansve Prevelans:	4
2.1.3 Perinatal Mortalite ve Morbidite:.....	4
2.1.4 Etyoloji:.....	5
2.1.5 Preterm Eylem Risk Faktörleri:	6
2.1.6 Preterm Eylem Tanısı:	7
2.1.7 Preterm Doğum için Risk Grubunun Belirlenmesi:	8
2.1.8 Risk Skorlama Sistemleri:.....	9
2.1.9 Pretem Doğum Eyleminin Tedavisi:	11
2.2 AKCİĞER MATURASYONU.....	15
2.3 HUMAN EPİDİDİMİS PROTEİN 4	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi:	21
3.2 Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....	22
3.3Serum Örneklerinde HE-4 Düzeyinin Tespiti:.....	22
3.4 İstatistiksel Yöntem:	23
4- BULGULAR	25
5- TARTIŞMA	34
6-SONUÇ	38
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ	46
EK 1.	48
EK 2.	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- **AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi
- **AFP:** Alfa feto protein
- **BPD:** Biparietal çap
- **BPU:** Baş pelvis uygunsuzluğu
- **Ca:** Kalsiyum
- **cGMP:**Siklik Guanil monofosfat
- **CMIA:** Kemilüminesan mikropartikül immün asaay
- **CRL:** Baş-makat mesafesi
- **DES:** Dietilstilbestrol
- **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- **EMR:**Erken Membran Rüptürü
- **GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus
- **GH:** Gestasyonel Hafta
- **HC:** Baş çevresi
- **HE4:** Human epididimis proten 4
- **mHE4:** Maternal Human epididimis protein
- **NICHD:** National Institute of Child Health and Human Development(Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu)
- **RDS:**Respiratuar Distress Sendromu
- **uHE4:** Umblikal Kord Human epididimis protein
- **WAP:** Whey Asidik Proteinleri
- **WFDC2:**Whey-asidik-protein 4-disülfür merkez alan 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Maternal ve Umbilikal Kord HE4 Düzeyi Korelasyon Analizi.....	38
Şekil 2: Amnion Lamellar Body ve uHE4 Korelasyonu.....	40
Şekil 3: uHE4 Akciğer Maturasyonu İçin ROC Eğrisi.....	41
Şekil 4: Yoğun Bakım İhtiyacını Belirlemede Doğum Kilosu ROC Eğrisi.....	41



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Preterm Eylemin Maternal Nedenleri.....	13
Tablo 2: Preterm Eylemin Obstetrik Nedenleri.....	14
Tablo 3: Preterm Doğum Eyleminin Belirlenmesinde Majör ve Minör Risk Faktörleri	17
Tablo 4: Creasy Puanlama Sistemi.....	18-19
Tablo 5: Tokoliz Endikasyonları.....	20
Tablo 6: Tokoliz Kontrendikasyonları.....	21
Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Bilgileri.....	33
Tablo 8: Subgruplarda Demografik ve Medikal Özellikler.....	34
Tablo 9: Gruplarda Sezeryan Endikasyonları.....	35
Tablo 10: Fetal Sonuçlar.....	36
Tablo 11: Gebelik Haftalarına Göre Subgruplarda Fetal Sonuçlar.....	36
Tablo 12: Çalışma ve Kontrol Gruplarında Maternal ve Umbilikal HE4 Düzeyleri.....	37
Tablo 13: Maternal ve Umbilikal HE4 Değerlerinin Gebelik Haftalarına Göre Düzeyleri.....	38
Tablo 14: Akciğer Maturasyonuna Göre Gruplarının Karşılaştırılması.....	39

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre 260 günden önceki doğumlar (37 haftadan önce) preterm doğum olarak adlandırılır (1). Preterm eylem ve doğum, tıp ve teknolojiye gelişmelere karşın çağdaş obstetrikte halen güncelliğini korumakta, perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir. ABD verilerine bakıldığında 2002 yılındaki preterm doğum insidansı %12,1 olarak görülmektedir (2). Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-11 oranında izlenmektedir. Tüm neonatal ölümlerin yaklaşık %75'i ve nörolojik morbiditelerin de yaklaşık %50'si preterm doğumlara bağlı olarak görüldüğünden obstetride en önemli sorunların başında gelmektedir (3).

Obstetrik ve neonatoloji alanlarındaki hızlı gelişmeye rağmen prematürite ve bunun neden olduğu respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları yenidoğan ölümlerinin ve morbiditelerinin hala en önemli sebebini oluşturmaktadır (4). Akciğer olgunluğunu tespit edebilmek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Bu testler özellikle fetal akciğerlerde yapıldıktan sonra amnion sıvısına geçen surfaktanın değişik kısımlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ancak uzun yıllardır klinik pratikte kullanılmalarına rağmen hiç biri mükemmel değildir ve değişen oranlarda hata payı içermektedirler. Ayrıca bunların bazıları zaman alıcıdır, pahalıdır, özel teknoloji ve yetişmiş eleman gerektirmektedir.

Human epididymis protein (HE4), Whey Asidik Proteinleri (WAP) ailesindedir. Aynı zamanda WFDC2 (WAP-4 disülfid core domain) olarak da isimlendirilir (5). HE4'ün, over kanseri (6 – 7), akciğer adenokanseri (8), endometriyum kanseri (9), mezotelyoma (10), transizyonel hücreli kanserler (11) ve meme kanseri için potansiyel bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. HE4 ürogenital yolda, böbrek tübüllerinde üretilen bir glikoproteindir. Solunum yolu epitelinin normal glandüler hücrelerinde de üretilen HE4'ün yenidoğan bebeklerin kord kan düzeyleri ile ilgili hiç veri bulunmamaktadır.”

Bu çalışmanın amacı sezeryan ile doğum yapan preterm ve term gebelerin maternal ve umbilikal kord kanlarında HE4 düzeyini karşılaştırmaktır. Ayrıca bu çalışma kapsamında HE4'n fetal akciğer matüritesi, yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacı, Apgar skoru, yenidoğan doğum kilosu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2-GENEL BİLGİLER

2.1.PRETERM DOĞUM:

Preterm doğum, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yenidoğanın doğum ağırlığına bakılmaksızın 20. gebelik ve 37. gebelik haftaları arasındaki doğumlar olarak tanımlanmaktadır (12 – 13). Eğer gebelik 20. haftadan önce sonlanırsa düşük, 20. gebelik haftasından sonra sonlanırsa doğum olarak isimlendirilir. Genel anlamda prematüre bebek 37. gebelik haftasını tamamlamadan doğan bebek olarak kabul edilse de tanım aralığının genişliği, bu bebeklerdeki sorunları belirlemede yetersiz kalabileceği düşünülerek prematüreler için alt grupların tanımlanması gerekli olmuştur. Bu nedenle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu [National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)] 2005 yılında ve daha sonra da Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2007 yılında alt grupları tanımlamıştır. Bunlara göre 32 ⁰/₇ hafta altındaki doğumları geç prematüre, 32 ⁰/₇-33⁶/₇ haftası arasındaki doğumları orta derecede prematüre, 34 ⁰/₇- 36⁶/₇ hafta arasındaki doğumları geç prematüre olarak tanımlamıştır (14 – 15).

Preterm doğum, yol açtığı yüksek perinatal mortalite ve morbidite hızlarıyla günümüzde yerini önemle koruyan ciddi bir obstetrik sorundur. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirlemek ve preterm doğum tanısını önceden koyup önlemeye çalışmak en uygun yaklaşımdır. Bu hastalara eğitim verilerek gerektiğinde erken müdahale edilmesi, preterm doğumdan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır (16).

2.1.1 Tanım:

Doğum kilosuna bakılmaksızın son adet tarihi kesin olarak bilinen bir gebenin 20 ve 37. haftalar arasında doğum ağırlarının başlamasına preterm eylem, doğumun gerçekleşmesine preterm doğum denir. Preterm eylem teşhisi koyabilmek için on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç-dört kez gelen ve en az otuz saniye

süren uterus kontraksiyonları ile birlikte servikal efasman ve dilatasyonun olması gerekmektedir (17).

2.1.2 İnsidans ve Prevalans:

İntrauterin gelişme geriliği olan bebeklerle preterm bebeklerin birbirinden ayrılması güç olduğu için insidans net olarak saptanamamaktadır. Ancak, dünyada yıllık preterm doğum sayısının yaklaşık olarak 13 milyon olduğu tahmin edilmektedir. 1993 yılında yapılan çok merkezli bir tarama sonucunda erken doğum insidansı % 9.6 olarak belirlenmiştir (18). Literatürde spontan preterm doğum insidansı %7-11'i arasında değişmektedir (19). Son yüzyıl içinde preterm doğum insidansında % 13'lük bir artış olmuştur (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında doğan 3,953,593 canlı doğumun %11.7'sini preterm doğumlar oluşturmaktadır (20). Geç prematüre bebekler ise tüm preterm doğumların %71'ini oluşturmaktadır. 1990'dan 2006'ya kadar preterm doğumlar yaklaşık %20 oranında artmışken geç preterm doğum hızı % 25 oranla daha fazla bir artış göstermiştir (21).

Prenatal bakımdaki önemli gelişmelere rağmen preterm eylem prevalansı giderek artmaktadır. Bu artış neonatal morbidite ve mortalite oranlarını arttırmakta, sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getirmektedir. Misra ve Trabert'in yaptıkları çalışmada preterm doğum prevalansı %16,4 olarak saptamıştır (22).

2.1.3 Perinatal Mortalite ve Morbidite:

Preterm bebekler için en önemli iki konu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kalitesidir. Çünkü çoğu preterm doğan bebeğin fiziksel ve entelektüel gelişimi, zamanında doğmuş olan yaşlılarına göre geri kalmaktadır.

Yapılan bir çalışmada neonatal ölümlerin % 83'ünün 37 haftadan önceki doğumlarda, bunların da % 66'sının 29. haftadan önceki doğumlarda olduğu gözlenmiştir (23).Prematür doğumlardan meydana gelen ölümler perinatal ölümlerin %75'idir ve çocukluk dönemindeki nörolojik bozuklukların %50'sinden sorumludur (16).Erken doğan bebekte görülen en önemli sorunlar organ

immatüritesine bağlıdır. Bu sorunlar respiratuar distress sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, patent ductus arteriosus, nekrotizan enterokolit, hiperbilirubinemi, intraventriküler hemoraji, neonatal sepsis ve retinopatidir.

2.1.4 Etyoloji:

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Etyolojik faktörler tablo 1 ve 2’de görülmektedir.

Tablo 1: Preterm Doğumun Maternal Nedenleri

Maternal Nedenler	Hipertansiyon
	Hipertiroidi
	Maternal Kalp Hastalığı
	Maternal Enfeksiyonlar
	Şiddetli Anemi
	Hepatit
	Maternal Böbrek Hastalığı
	Maternal Genitoüriner Enfeksiyonlar
	Yanık ve Travma
	Cerrahi Girişimler
	Sigara ve Alkol
	Malnütrisyon ve Obezite

Tablo 2: Preterm Doğumun Obstetrik Nedenleri

Obstetrik Nedenler	Membranların Rüptüre Olması
	Konjenital Fetal Anomaliler
	Önceki Gebelikte Abortus Anamnezi
	Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
	Asemptomatik İntrauterin Enfeksiyonlar
	Multifetal Gebelik
	Servikal Patolojiler
	Polihidramnios ve Oligohidramnios
	Plasenta Patolojileri
	Uterin Anomaliler
	Önceki Gebeliklerde Preterm Doğum
	Sık Doğum

Tüm bunların yanında bazı preterm doğumların nedeni bilinmemektedir.

2.1.5 Preterm Eylem Risk Faktörleri:

- ❖ Servikal Yetmezlik
- ❖ Psikososyal Travma
- ❖ Asemptomatik Bakteriüri
- ❖ İntrauterin Enfeksiyonlar
- ❖ Gebelikte Kokain Kullanımı
- ❖ Birinci Trimester Kanaması
- ❖ Fetal Anomaliler
- ❖ Sistemik Enfeksiyonlar
- ❖ Preeklampisi
- ❖ Aşırı uterin gerilmeye sebep olan polihidramnios veya çoğul gebelikler
- ❖ Yardımcı üreme tekniğiyle oluşan gebelikler
- ❖ Fetal Anomaliler

- ❖ Anensefali
- ❖ Renal Agenezi
- ❖ Oligohidramnios
- ❖ Polihidramnios
- ❖ Sistemik Hastalıklar (Hipertiroidi, Anemi, Kalp Hastalığı)
- ❖ Gebelikte 2. ya da 3. trimesterde abdominal cerrahi
- ❖ Plasenta Previa
- ❖ Dekolman Plasenta
- ❖ Multiple 1. trimester düşüğü
- ❖ Bir önceki gebelikte erken doğum
- ❖ Anne serumunda AFP'de sebepsiz yükselme
- ❖ Düşük soysa-ekonomik durum
- ❖ Konsepsiyon sırasında beslenme bozukluğu
- ❖ Siyah ırk
- ❖ Gebelikte sigara kullanımı
- ❖ Uterin anomliler
- ❖ Gebelikte yetersiz kilo alımı
- ❖ Çok genç veya ileri yaş gebeliğı
- ❖ Gebelikte fiziksel olarak yorucu bir işte çalışma
- ❖

Son yıllarda yapılan çalışmalarda uterus kontraksiyonlarının erken tespitiyle erken doğum eğiliminin önlenebileceğı gösterilmiştir. Preterm eylem insidansının azalmaması nedeniyle riskli grupların daha önceden belirlenmesi, bu gebelerin biyokimyasal ve biyofiziksel takibi gerekir. Doktora başvuran gebenin öncelikle preterm eylem yönünden skorlaması yapılmalı ve bu skorlama daha sonraki haftalarda tekrar değerlendirilmelidir.

2.1.6 Preterm Eylem Tanısı:

- ❖ 20. gebelik haftasından sonra, 37 hafta dolmadan başlayan doğum sancıları
- ❖ Dökümante kontraksiyonlar(4/20 dakika veya 6/60 dakika)
- ❖ a. Membran rüptürü veya
 - b. 2 cm'den fazla servikal açıklık veya

- c. %80'den fazla servikal efasman veya
- d. İntakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik varsa hastaya preterm eylem tanısı konulabilmektedir.

Membran rüptürünü izleyerek gebelik yaşı ile ters orantılı olarak doğum ağrıları başlar. Erken gebeliklerde membran rüptürü ile eylemin başlaması arasındaki latent period uzun iken, terme yaklaştıkça kısalır. Termdeki gebelerde erken membran rüptürünü izleyen 24.saat içinde %90 olguda doğum ağrıları başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 olguda 24 saat içinde, %80-90 olguda 1 hafta içinde doğum ağrıları başlar. 24-26 gebelik haftalarında ise ancak %50 gebede doğum ağrıları 1 haftada başlar (24, 25).

2.1.7 Preterm Doğum için Risk Grubunun Belirlenmesi:

Preterm doğuma yönelik obstetrik yaklaşımlar, geleneksel olarak preterm eylemi önlemeye değil, tedavi olasılıklarına yönelmiştir. Önleme çabalarının ilk adımı, preterm doğum için risk altındaki kadınların belirlenmesidir.

Erken doğum eyleminin ilk belirtileri genellikle silik olduğundan hasta ya da doktoru tarafından kolayca atlanabilir. Erken doğum eylemi ve erken doğumun önlenmesi yalnızca etkili tokolitik ilaçların geliştirilmesine bağlı değildir. Erken doğum eyleminin başlangıç dönemlerinde, ilerlemekte olan doğum sürecinin fark edilerek gerekli önlemlerin önceden alınması da önemlidir. Geçmişte ve günümüzde erken doğum eyleminin önlenmesine yönelik çalışmalar daha ziyade erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik olmuştur. Erken tanıda halen kullanılmakta olan ölçütler genellikle klinik belirteçlere dayanır. Bunlar arasında en önemlileri;

- Daha önceden var olan ya da gebelikte gelişen risk etkenlerinin belirlenmesi
- Serviksteki değişikliklerin jinekolojik muayene ile ya da ultrasonografi yardımıyla belirlenmesi
- Uterin kontraksiyonların sıklık ve şiddetinin giderek arttığının belirlenmesi
- Vajinal kanamanın varlığı
- Eylemle birlikte fetusta izlenen değişikliklerin saptanması sayılabilir.

2.1.8 Risk Skorlama Sistemleri:

Paperniek'e göre erken doğum eylemi bazı demografik ve obstetrik risk faktörlerinin saptanması ile önceden belirlenebilir (26). Holbrock tarafından geliştirilen diğer bir skorlamada göz önüne alınan risk faktörleri Tablo 3'te sunulmuştur (27).

Tablo 3: Preterm Doğum Eyleminin Belirlenmesinde Majör ve Minör Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Çoğul Gebelik	Ateşli Hastalık
DES kullanımı	12.GH'dan sonra kanama
Polihidramnios	Pyelonefrit Öyküsü
Uterus Anomalisi	10 adet/gün'den fazla sigara kullanımı
32.GH'da 1cm< servikal dilatasyon	1 kez 2.trimester erken doğum öyküsü
2 kez 2.trimester erken doğum öyküsü	2'den fazla ilk trimester düşük öyküsü
Önceki gebelikte erken doğum	
Önceki gebelikte erken doğum eylemi ve term doğum	
Gebelikte Abdominal Cerrahi	
Konizasyon Öyküsü	
32.GH'da 1 cm'den fazla servikal kısalma	
Uterus Hassasiyeti	
Kokain Kullanımı	

Skorlama işlemi genellikle gebenin ilk muayenesinde uygulanır. Risk skorlama sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar, bu yöntemlerin duyarlılıklarını % 40 - 60, pozitif kestirim değerlerini % 15 - 30 olarak bildirmektedir (28). Günümüzde bu sistemlerin ancak yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde yararlı oldukları kabul edilmektedir.

Diğer skorlama sistemi de 1980 yılında Creasy ve arkadaşları tarafından ortaya atılan skorlama sistemi olup erken doğum eylemi açısından riskli popülasyonu

ortaya koymak bakımından yararlı olabilmektedir (29). Bu skorlama sistemi preterm doğumları için riskli hasta popülasyonunu işaret etmek ve alınabilecek tedbirleri belirlemek için oluşturulan bir skorlama sistemidir. Bu sistemde, sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli gebelik faktörleri 1 ile 10 arasında skorlandırılmaktadır. On ve daha yüksek puan alan kadınlar, preterm eylem travay için risk altında olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Creasy Puanlama Sistemi

Puan	Özellik	Parametre
1	Demografik Geçmiş Hikaye Günlük Alışkanlıklar Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük sosyoekonomik seviye • Bir düşük • Son doğumdan beri <1 yıldan zaman • Aşırı yorgunluk • Evin dışında çalışmak
2	Demografik Geçmiş Hikaye Günlük Alışkanlıklar Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Tek ebeveyn • Anne yaşının 40 olması • 2 düşük • Günde ondan fazla sigara • 32 hafta civarında kilo alımı 13 kg'dan az • Albuminüri • Bakteriüri • Hipertansiyon
3	Demografik Geçmiş Hikaye Günlük Alışkanlıklar Bu Gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Çok düşük sosyoekonomik seviye • Boy ≤150 cm • Ağırlık <45 kg • 3 düşük • Ağır çalışma • Uzun Yolculuk • Makat 2 kg'dan fazla kilo kaybı

		<ul style="list-style-type: none"> • Ateşli hastalık
4	Demografik Geçmiş Hikaye Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • 18'den küçük anne yaşı • Piyelonefrit • 12 haftadan sonra vajinal kanama • Servikal silinme veya dilatasyon • Uterin irritabilite
5	Geçmiş Hikaye Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Uterin anomali • 2.trimester gebelik kaybı • Plasenta previa • Polihidramnios
10	Geçmiş hikaye	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm Doğum • 2.trimester gebelik kaybı

Eşik değer olarak skorun 10'dan büyük olması alındığında sistemin preterm eylemi belirleme sensitivitesi %38, spesifitesi %89, pozitif belirleyici değeri %18 bulunmuştur.

2.1.9 Preterm Doğum Eyleminin Tedavisi:

Erken doğum eylemini önlemek için birçok ilaç ve diğer müdahale yöntemleri kullanılmış, ancak hiçbiri tam anlamıyla etkili olmamıştır (30).

Tokolitik tedaviyi başlanmadan önce tanıdan emin olunmalıdır. Preterm eylemin nedenleri gözden geçirilmeli ve tokoliz kontrendikasyonunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Preterm eyleme neden olabilecek korioamnionit bulgularının varlığında uygun tedavi verilmelidir. Üriner sistem tetkiki yapılarak infeksiyon bulguları araştırılmalıdır(28).

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

Diğer bir tedavi yöntemi de sedasyon ve izotonik bir mayi ile hidrasyondur. Son çalışmalarda her ne kadar sedasyon ve hidrasyon tedavisinin yararı olduğu kanıtlanamamış ise de belirgin anksiyeteyi azaltması ve gerçek erken doğum eylemi ile gerçek olmayan doğum eylemini birbirinden ayırt edebilmesi açısından yarar sağladığı düşünülmektedir (31,32).

Ne yazık ki olguların önemli bir kısmı ileri eylem dönemlerinde başvurduklarından preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır.

Preterm doğumu durdurmak için hastaya tokoliz başlanabilir. Tokoliz endikasyon ve kontrendikasyonları Tablo 5 ve 6 'da verilmiştir.

Tablo 5: Tokoliz Endikasyonları

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

Tablo 6: Tokoliz Kontrendikasyonları

Maternal Nedenler	Hipertiroidi
	Pulmoner veya Kardiyak Hastalık
	Maternal Hemoraji
	Şiddetli Hipertansif Hastalık
Fetal Nedenler	Dekolman Plasenta
	Ölü Fetüs
	Hayatla Bağdaşmayan Fetal Anomali
	Şiddetli İntrauterin Gelişme Geriliği
	Eritroblastozis Fetalis
	Şiddetli polihidramnios/oligohidramnios
	Koryoamnionit
	Fetal Distress
	Fetal İntrauterin Enfeksiyon
Diğer Nedenler	Membranların Rüptüre Olması

Preterm eylem tedavisinde tokoliz tartışmaları devam etmektedir. Obstetrisyenler preterm eylemde tokolizin yüksek kullanımında hayatta kalma oranının artmasına rağmen bu tedavinin faydaları tartışmalıdır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır (33, 34).

Tokolitik tedavi intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur. Tokolitik ilaçların kullanımı dozla ilgili majör kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış, 39 diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki bu da diabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırmadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir (35).

- En sık kullanılan beta-mimetik *ritodrin*dir. FDA tarafından preterm doğum eyleminin tedavisinde kullanımına onay verilmiş olan tek beta adrenerjik reseptör agonistidir. İntravenöz (İV) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infüzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir.
- Prostaglandinler myometrial gap-junction oluşumunu artırarak ve intraselüler kalsiyum miktarını arttırarak uterusun kontraksiyon aktivitesine sebep olurlar. Aspirin, indometazin, naproksen ve fenoprofen gibi *nonsteroid ajanlar* siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini kontrol altına alırlar.
- Preterm eyleminin önlenmesinde profilaktik olarak kullanılan bir diğer ajan olarak da *17 hidrokspirogesteron kaproat* sayılabilir. Son çalışmalar preterm doğum öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir (36). Ancak yüksek riskli bu grupta progesteronun faydası olmasına rağmen ideal progesteron formülü bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda güvenilirliği hakkında kararsız yayınlar olduğundan kullanımı preterm doğum öyküsü olan hastalarla sınırlı kalmaktadır (37).
- *Kalsiyum kanal blokörleri* antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılan ilaçlardır. 1980'lerde tokolitik olarak denenmeye başlanmışlardır. Etkisini plazma membranındaki kalsiyum kanallarından serbest kalsiyum iyonunun hücre içine girişini engelleyerek yapar.
- Nitrit oksit damarlarda barsakta ve uterusu etki gösteren güçlü endojen bir düz kas gevşeticisidir. Düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini arttırarak cGMP bağımlı protein kinaz' ı aktive eder. Böylece ekstraselüler alandan hücreye Ca²⁺ girişini ve intraselüler depolardan da Ca²⁺ salınımını inhibe eder. Nitrit oksit salgılatıcı ajanlara; *Nitrogliserin* örnek olarak verilebilir. Hipotansiyon ve baş ağrısı en önemli yan etkileridir.
- Bir nonapeptid oksitosin analogu olan *atosibanın*, oksitosine bağlı uterus kontraksiyonlarını inhibe edebilme kapasitesine sahip yarışmalı bir oksitosin-

vazopressin antagonisti olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atosiban kullanılan grupta daha fazla fetüs ve bebek ölümünün görölmesi, güvenlik konusunda bu madde ile ilgili önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir. Atosibanın preterm doğum eylemini durdurma amaçlı olarak kullanılması için FDA'den talep edilen izin etkinlik ve fetüs-yenidoğan güvenliği göz önünde tutularak reddedilmiştir (38).

2.2 AKCİĞER MATURASYONU

Embriyonik dönemde başlayan fetal akciğer gelişimi, ektrauterin yaşamda gerekli, etkin gaz değişimini oluşturabilecek duruma kadar devam eder. Akciğerlerin yapısal gelişiminin yanında doğumdan sonra ilk solunumun başlaması ve devamı için gerekli fizyolojik ve mekanik olayların bilinmesi, erken neonatal dönemdeki solunum problemlerinin yönetiminde önemlidir. İnsan akciğerleri başlıca dört gelişim evresinden geçmektedir (39).

1- Embriyonik Dönem: Gebeliğin 4. haftasında akciğer tomurcuklarının belirmesiyle başlar. Sekizinci haftada segmental bronşların oluşmasına kadar devam eder.

2- Pseudoglandüler dönem: 8-16. haftaları kapsar. Gevşek mezenşim dokusu içinde progresif bronşial dallanma ile karakterizedir.

3-Kanaliküler dönem: 16-24. haftalar arasında tamamlanır. Bu dönemde asinusların potansiyel gaz değişim yüzeylerinin progresif gelişimi oluşur. Asinuslar terminal bronşiolle bitişik, distal respiratuar ünitelerdir. Vaskülarizasyon bronşlardan başlayarak perifere doğru ilerler. Hava yolu epiteli de buna benzer şekilde merkezden perifere doğru farklılaşır. Yirmi-yirmiikinci haftalarda primitif alveoller, tip II. epitelyal hücrelerin prekürsörleri olan fazla miktarda sitoplazmik glikojen ihtiva eden hücreler ile döşelidirler. Bu hücreler 22-24. haftalara doğru, progressif olarak, intrasellüler surfaktan ve lameller cisimler depolamak üzere farklılaşır.

4-Terminal saccular dönem: Yirmidördüncü haftadan terme kadar devam eder. Asiner gelişim giderek erişkin akciğerinin yapısal özelliklerini kazanır. Terminal hava yolları daha iyi vaskülarize olur. Tip II hücreler daha belirgindir,

giderek incelik ve düzleşerek Tip I hücreler oluşur. Sonuç olarak Tip I hücreler alveol yüzeyinin büyük bir kısmını kaplar. İncelenen ve vaskülarizasyonu artan alveol yüzeyi gaz değişim için uygun hale gelmiştir. Alveolarizasyon distal keseciklerde ilk kez 26-28. haftalarda tespit edilebilir. Terme doğru hızla ilerleme gösterir. Termde yenidoğan, erişkin akciğerinde mevcut olan sayının % 50'si oranında, alveola sahiptir.

İlk defa 1957 yılında Clement tarafından, akciğer lavaj materyalinde, alveol kollapsını önleyen bir madde olduğu bildirildi. Daha sonra alveollerin bu yüzey aktif komponentlerinin bir kompleks lipoprotein olan surfaktan olduğu bulundu (40). Surfaktan'ın % 70-80'i fosfolipidler, % 10'u protein, % 10'u başta kolesterol olmak üzere nötral lipidlerden oluşur. Fosfatidilkolin (lesitin) fosfolipidlerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Diğer fosfolipidler ise başlıca, % 10'u fosfatidilgliserol, % 3'ü fosfatidiletanolamin, % 2 sfingomyelin, % 5 fosfatidilinositol'dür (41). Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol sırasıyla en önemli yüzey aktif fosfolipidlerdir. Fosfatidilgliserol normal surfaktan fonksiyonu için fosfatidilkolin kadar gerekli olmasa da akciğer gelişiminin önemli bir göstergesidir. Gebeliğin ilerlemesi ile surfaktan fosfolipid içeriğinde değişiklikler olur. Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol artmaya devam ederken, fosfatidilinositol yaklaşık 35. gebelik haftasından sonra azalır (42, 43).

Akciğerlerin matürasyonu; alveoler sıvıyı rezorbe edebilme ve surfaktan sentez ederek, alveol yüzeyine salma yeteneğine bağlıdır.

Fosfatidilkolin gebeliğin çok erken dönemlerinde, insan fetus akciğer dokusunda bol miktarda bulunabilir. Bu diğer memelilerde daha geç olmaktadır. Tip II hücrelerin içindelmeller cisimlerin görülmesinden hemen sonra insan fetusu surfaktanı sentez edip depolayabilmektedir. Normalde fetusun akciğer matüritesi 35. gebelik haftasından sonra tamamlanmakla birlikte, 25-26. hafta gibi erken dönemlerde doğan fetuslerde akciğerler önemli solunumsal problemler oluşturmayabilmektedir. İnsan fetus akciğerleri 35. haftadan önce 10 haftalık bir matür olabilme süresine sahiptir (44).

Fetal havayolları kanaliküler period'dan, doğumdan sonra ventilasyonun başlamasına kadar kollabe değillerdir ve sıvı ile doludurlar. Sıvı miktarı yaklaşık 25 ml/kg'dır. Günde yaklaşık 400 ml akciğer sıvısı üretilir. Bu sıvı normal akciğer gelişimi için esastır. Epinefrin infüzyonu sıvının üretimini tam olarak durdurabilir. Ayrıca arginin, vazopressin ve postoglandin E2 de etkilidir. Doğum sırasında sıvının % 65'i solunum yollarından kaybedilir. Geri kalan sıvı ise doğumdan sonra onkotik basıncın etkisi ile lenfatikler ve vasküler yolla uzaklaştırılır. Sıvının klirensi doğumdan sonraki saatlerde tamamlanır (44).

Yakın geçmişe kadar preterm yenidoğanlarda akciğerlerin yeterli gelişme göstermemiş olması, yenidoğanın çabuk genel durumunun bozulmasına ve sonuçta ölümüne sebep olmaktadır. Obstetrik bilgilerimizdeki gelişmeler ve yenidoğana daha preterm gebelik zamanında yapılan müdahaleler, preterm yenidoğanlarda ölüm oranını en aza indirmişdir.

Çeşitli gebelik komplikasyonlarında fetal akciğer olgunluğunun önceden değerlendirilmesi ve akciğer olgunluğunu tamamlamamış olgularda çeşitli farmakolojik yöntemlerle doğumun geciktirilmesi ya da durdurulması, özellikle elektif sezaryen operasyonlarının azaltılması ile iatrojenik prematüritenin önlenmesi, akciğer olgunluğunun hızlandırılması için steroidlerin kullanılması, yenidoğan dönemde respiratör cihazların kullanılması ve surfaktan tedavisi ile yenidoğan morbidite ve mortalitesinde ciddi oranlarda düşüş sağlanmıştır.

Obstetrik ve neonatoloji alanlarındaki hızlı gelişmeye rağmen prematürite ve bunun neden olduğu respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları yenidoğan ölümlerinin ve morbiditelerinin hala en önemli sebebini oluşturmaktadır (4).

Prematüre doğan ve yaşatılan bebeklerde gelişen komplikasyonlar ve bu bebeklerin yaşatılmasının getirdiği tıbbi ve ekonomik sorunlar gündeme gelmiştir. Prematüre bir bebeğin karşılaşacağı tüm bu sıkıntıların etkin bir şekilde önüne geçmek için; yapılabilir ise preterm eylemi tedavi etmek, akciğer olgunluğunu

hızlandırmak ve girişim gereken olgularda fetal akciğer olgunluğunun varlığını doğru olarak saptayabilmek gerekmektedir (45).

Önemli olan şu ki, fetüsün doğurtulması için karar verirken akciğer maturasyonunu değerlendirmek en önemli basamaklardan birisini oluşturur. Fetüsü RDS sekelleri; nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, patent duktus artertozus ve neonatal sepsis gibi riskler ile baş başa bırakmamalıyız. Fakat doğum kararı almada esas nokta, annenin ve fetüsün içinde bulunduğu klinik durumdur.

2.3 HUMAN EPİDİDİMİS PROTEİN 4

HE4 ilk olarak Northern blot analizi ve in situ transkripsiyon hibridizasyonu (46, 47) kullanılarak epididime özgü bir gen olarak tanımlanmıştır. İki adet whey asidik protein zinciri ile 8 sistein rezidüsünden oluşan 4 disülfid bağı içerir. 20. kromozom üzerinde lokalizedir (9, 48). HE4'ün tam olarak işlevi anlaşılamamıştır, ancak muhtemel hücre dışı proteaz inhibitörleri olarak, hücre dışı matrisinde, hücre göçü ve hücre invazyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

İlk olarak distal epididimal duktusta tanımlandığı için sperm maturasyonunda fonksiyonu olduğu düşünülmüştür (46). Erkek genital sisteminde spermatik kanalların epitel hücrelerinde salgılanırken, testislerin çevresindeki stromada herhangi bir ekspresyon görülmemiştir (49, 6). HE4 prostatın glandüler epitelyumu içinde de bulunur (49,6). Kadın genital traktının glandüler hücrelerinden de salgılanmaktadır (49, 6, 50). HE4 ekspresyonu böbreğin distal kıvrımlı tüplerinde tespit edilir ve böbreklerin, ureterlerin, mesanenin ve uretranın geri kalanında hiçbir ekspresyon (49, 6, 51). Ayrıca HE4 solunum sistemi, meme epitel, anterior hipofiz, tiroid, lâkrimal ve erkin ter bezlerinden de salgılanmaktadır. Adrenal korteks ve adrenal medullada salınımı gösterilmemiştir.

HE4'ün jinekolojide kullanımı:

Çeşitli benign yumurtalık tümörleri, endometriozis, üst gastrointestinal kanalın preneoplastik metaplazileri ve böbreğin onkositomlarında gösterilmiştir. HE4, çoğunlukla over karsinomlarında araştırılmış yeni bir belirteçtir. Schummer ve

arkadaşları ilk defa primer olarak bazı over kanserlerinde eksprese olduğu için over kanserinde potansiyel bir tümör belirteci olduğunu bildirmişlerdi (52). Bununla birlikte, son çalışmalar, over kanserlerine spesifik olmadığını da göstermiştir (53). Moore ve arkadaşları, HE4'ün endometriyum kanserinin tüm evrelerinde yükseldiği ve erken evrelerde CA 125'e göre daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (9). HE4 düzeyinin, uterusun endometrioid adenokarsinomlarında myometriyal invazyon derinliği ve tümör büyüklüğü ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur (54, 55). Özellikle endometriyal kanser rekürrensini erken tespiti ve tedaviye yanıtın takibinde HE4'ün güvenilir bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir.

HE4 ve solunum sistemi:

Solunum yolunda HE4, ağız boşluğunun epitelyumunda, tükürük bezlerinin boşaltım kanallarında, nazofarenkste ve özellikle trakeada yüksek oranda salgılanmaktadır (49, 6, 50). Bugüne kadar elde edilen verilerin HE4'ün akciğer den salınımını konusunda kısıtlıdır. Üç çalışmada akciğer dokusunda HE4 RNA veprotein ekspresyonu bildirilmiştir (49, 6, 51). İki çalışmada ise bu veri desteklenmemiştir (8, 56)

HE4 over kanserinde ideal bir biyobelirteç olan glikosile edilmiş bir proteindir; ancak, akciğer kanserindeki rolü ise hala tam olarak belirlenmemiştir. Solunum yolu ve nazal kavitenin doğal bağışıklığında rol alan HE4 ün malign plevral efüzyonlarda; malign olmayan efüzyonlara göre artmış olduğu gözlenmiştir (53) Bu konu ile ilişkili olarak daha çok akciğer kanserinde HE4 düzeyinin kullanımına ilişkin yayınlar ise HE4'ün akciğer kanserinde oluşum ve prognozla yakından ilişkili bir diagnostik marker olduğunu göstermektedir. Düşük HE4 seviyesine sahip akciğer kanserli hastalarının medyan sağkalım süresi, yüksek HE4 seviyesine sahip hastalardan anlamlı olarak daha yüksektir. (58).

Bu tezde çalışılan yenidoğan bebeklerde HE4 düzeyi ve akciğer maturasyonu ile ilişkisine ait veri literatürde bulunmamaktadır.

HE4 düzeyini etkileyen faktörler:

HE4 düzeyi yaşla birlikte artmaktadır. Sigara içenlerde de HE4 düzeyi içmeyenlere göre % 29 daha yüksektir (59, 60). Hormonal tedavi için kullanılan ilaçlar HE4 düzeylerini etkilemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda HE4 düzeyi artmıştır. Böbrek yetmezlik derecesine göre HE4 düzeyi de yükselmektedir (61). Anastasi E. ve arkadaşları (62), HE4 düzeylerinin ovulatuvar fazda foliküler faza göre daha yüksek olduğunu ancak 35 yaşından sonra bu farkın ortadan kalktığını göstermişlerdir. Hallamaa M. ve arkadaşları ise HE4 düzeyinin menstrüel siklus veya hormonal tedavilerden etkilenmediğini, dolayısıyla HE4 ölçümünün siklusun herhangi bir gününde veya hormonal tedavi sırasında ölçülebileceğini ileri sürmektedirler.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi:

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde etik kurul onayını (28.03.2018, 2012 - KAEK - 15 / 1617) takiben çalışmaya onam veren term ve pretermde sezeryan ile doğum yapacak olan 18- 40 yaş arasında gebeler alındı.

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 18 yaş üstü,
- 40 yaş altı,
- Sezeryan endikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- Termde doğum (≥ 37 hafta) yapan hastalar kontrol grubu olarak,
- 24 – 37 hafta arası Preterm doğum yapan hastalar çalışma grubu olarak,

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

- 18 yaş altı,
- 40 yaş üstü,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan,
- Maternal akciğer hastalığı olan,
- Vaginal doğum yapan hastalar
- Sigara kullanımı
- Adneksial kitle öyküsü
- Endometriosis öyküsü,
- Çoğul gebelik
- Tedavi gebelikleri
- Acil obstetrik sezeryan endikasyonları (fetal distress, plasenta previa, dekolman)

Araştırmaya dahil edilmedi.

Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Kan örneklemesinin yetersiz veya hemolizli olması
- Amniotik sıvı örnekleme yapılamayan veya kan ve mekonyum ile bulaş olan sezaryanlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2 Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların maternal (yaş, gebelik yaşı, kronik hastalık öyküsü, sezaryan endikasyonu) ve fetal verileri (doğum ağırlığı, doğumda gestasyonel yaş, Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve süresi) kaydedildi. Sezaryan öncesi preoperatif rutin tetkikler yapıldı Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ait HE-4 için maternal venöz kan örneklerindeki preoperative tetkik sırasında alınan kanların artan miktarından çalışıldı. Sezaryan operasyonu sırasında uterusu yapılan alt segment transvers kesi hemen sonrasında amnion maturasyon testi için amnion zarı açıldıktan sonra 5 cc civarında amnion sıvısı steril şartlarda alındı. HE-4 umbilikal kord kan düzeyi tesbiti için kan örnekleme ise bebeğin doğumunu takiben kordun klemplenmesi sonrasında plasental taraftan alındı.

Akciğer maturasyonunun belirteci amniyon mayisinde lamellar body düzeyinin ölçülmesi ile belirlendi. Lamellar body sayımı daha önce yapıldığı hemocounterda örnekler santrifüj edilmeden ölçüldü. Khazardoost ve ark; amniyotik sıvıda lamellar body sayısı ve fetal akciğer maturasyonunun değerlendirilmesindeki duyarlılığı ve özgülüğünü inceleyen araştırmalarında; 50.000 / mikrolden fazla değerlerin pulmoner matüriteyi öngörebildiğini kanıtlamışlardır.(63). Bu çalışmada da lamellar body sayımında 50 bin üstü değer akciğer maturasyonu tam olarak kabul edildi.

3.3 Serum Örneklerinde HE-4 Düzeyinin Tespiti:

HE4 analizi için kırmızı düz biyokimya tüpüne alınan kanlar soğutmalı santrifüj cihazında 4000 rpm'de 12 dk santrifüj edildi. Serumları ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü tüm serumlar buzdolabında kademeli olarak çözdürüldü. İnsan epididim proteini (HE4) antijeni Abbott Architect i sistem cihazda, CMIA (Kemilüminesan mikropartikül immün assay) tekniği kullanılarak

kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar pmol/L olarak raporlandı. Bu ölçüm için intra-assay ve inter-assay değişim katsayısı (CV) sırasıyla % 1,9 ve % 3,6 idi.

Elde edilen verilerin karşılaştırılması için termde doğum (≥ 37 hafta) yapan hastalar kontrol grubu olarak alındı. 24 – 37 hafta arası sezaryan doğumlar ise preterm doğum grubu olarak çalışma grubunu oluşturdu. Ek analizler için subgruplar oluşturuldu:

Subgruplar:

- Subgrup analizlerinde erken preterm doğum 24-34 hafta arası doğum olarak tanımlandı. Geç preterm doğum >34 hafta ile 36 6/7 haftada doğum, erken term doğum 37 0/7 hafta ile 38 6/7 olarak tanımlandı. Tüm gruplar elde edilen parametreler açısından karşılaştırıldı.
- Lameller body sayımına göre akciğer matüritesi lamellar body sayımı >50 bin olarak kabul edildi. Akciğer maturasyonu olan ve olmayan hastalarda elde edilen veriler açısından karşılaştırıldı.

3.4 İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya median [25-75. yüzdelik] değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Grupların sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılması varyansların homojen olması durumunda tek yönlü varyans analizi ile; varyansların homojen olmaması durumunda ise Welch ANOVA ile yapıldı. Bu testlerde farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Tukey veya Games Howell testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımlarının karşılanmaması

durumunda gruplar sayısal değişkenler bakımından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalar ise Siegel Castellan testi ile yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. mHE4 ve uHE4 değerleri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Yoğun bakım ihtiyacını belirleyen ağırlık ve maturasyonu belirleyen uHE4 değeri ROC eğrisi analizi ile belirlendi. Yoğun bakım ihtiyacını belirleyen faktörleri belirlemek için çoklu adımsal lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.



4- BULGULAR

Çalışma süresince kriterlere uygun ve çalışmaya onam veren toplam 82 gebe çalışmaya dâhil edildi. Term gebeliği olan (≥ 37 hafta) 52 gebe kontrol grubunu, preterm gebeliği olan (24 – 37 hafta arası) 30 gebe ise çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin yaşları 23-34 yaş arasında değişmekte olup preterm grubun yaş ortalaması $28,3\pm 4,9$; term grubun ise yaş orta ortalaması ise $28,8\pm 5,3$ olarak tespit edildi. Araştırmaya katılan gebelerde maternal hastalık özelliği 5 farklı statüde incelendi. Term ve preterm gebelerde aritmi, epilepsi, gestasyonel diabetes mellitus, hipotiroidi gibi durumlar maternal hastalık özelliği sınıflandırıldı. Değişkenler açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışma gruplarının demografik ve medikal özellikleri Tablo 7 'de gösterildi.

Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Bilgileri

Değişken (n =82)		Preterm grup (n=30)	Term grup (n=52)	P
Yaş (yıl) Ortalama \pm ss		28,3 \pm 4,9	28,8 \pm 5,3	0,716
Gravide Ortanca (min-mak)		2 [1 – 2]	2 [1 – 2]	0,451
Parite Ortanca (min-mak)		1 [0 – 1]	1 [0 – 1]	0,310
Maternal hastalık N(%)	Aritmi	-	1 (1,9)	-
	Epilepsi	-	1 (1,9)	
	GDM*	-	2 (3,8)	
	Hipotiroidi	2 (6,7)	3 (5,8)	
	Yok	28 (93,3)	45 (86,5)	
Maternal hastalık varlığı N(%)		2 (6,7)	7 (13,5)	0,475

*GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

Subgrup analizlerinde erken preterm doğum (24-34 hafta arası doğum), geç preterm doğum (>34 hafta ile 36 6/7 haftada doğum), erken term doğum (37 0/7 hafta ile 38 6/7) ve ≥ 39 hafta doğumlar karşılaştırıldı. Subgruplarda demografik ve medikal özelliklerinin gebelik haftalarına göre karşılaştırıldı (Tablo 8).

Tablo8:SubgruplardaDemografik ve Medikal Özellikler

	Erken preterm (n=9)	Geç preterm (n=21)	Erken term (n=19)	≥ 39 hafta (n=33)	p
Yaş (yıl) Ortalama \pm ss	29,6 \pm 4,6	27,8 \pm 5,1	29,3 \pm 5,3	28,5 \pm 5,4	0,763
Gravide Ortanca (min-mak)	2 [1 – 2,5]	1 [1 – 2]	2 [2 – 3]	2 [1 – 2]	0,566
Parite Ortanca (min-mak)	1 [0 – 1]	1 [0 – 1]	1 [1 – 2]	1 [0 – 1]	0,472
Maternal hastalık varlığıN(%)	1 (11,1)	1 (4,8)	1 (5,3)	6 (18,2)	0,348

Çalışmada sezeryan endikasyon sebepleri; anhidroamnios, nuchalkord, eski sezeryan, eski sezeryan ve erken membran rüptürü, fetal makrozomi, ilerlemeyen eylem, makad, makad ve erken membran rüptürü, transvers ve baş pelvis uyumsuzluğu idi. Sezeryan endikasyonu açısından term ve preterm gebelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplarda Sezeryan Endikasyonları

Sezeryan Endikasyonu N(%)	Preterm grup (n=30)	Term grup (n=52)
Anhidroamnios venuchalkord	-	1 (1,9)
BPU*	2 (6,7)	12 (23,1)
Eski CS**	18 (60)	28 (53,8)
Eski CS+EMR***	1 (3,3)	-
Fetal Makrozomi	-	2 (3,8)
İlerlemeyen Eylem	3 (10)	6 (11,5)
Makad	2 (6,7)	1 (1,9)
Makad+EMR	4 8 (13,3)	1 (1,9)
Transvers	-	1 (1,9)

BPU: Baş Pelvis Uygunsuzluğu, **CS: Sezeryan,EMR: Erken Membran Rüptürü**

Term ve preterm gruplarda fetal sonuçlar Tablo 10'da verilmiştir. İki grup arasında doğum kilosu özelliğinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,001$). Preterm yenidoğanların kilosu ortalama $2628,8 \pm 434,5$ gr iken term yenidoğanların kilosu ortalama $3437,0 \pm 334,3$ gr aralığında idi. Çalışmada yeni doğanların 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve yeni doğan yoğun bakımda kalma süreleri özellikleri incelendiğinde term ve preterm doğumlarda yenidoğanların 1.dk Apgar ($p = 0,005$) ve 5.dk Apgar ($p = 0,003$) değerlerinde anlamlı bir farklılık bulundu. Preterm yenidoğanlarda 1. ve 5.Dk Apgar skorunun, term gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Fetal Sonuçlar

Değişken (n =82)	Preterm grup (n=30)	Term grup (n=52)	p
Apgar 1.dk Ortanca (min-mak)	8 [7 – 9]	8,5 [8 – 9]	0,005*
Apgar 5.dk Ortanca (min-mak)	9 [8 – 10]	10 [9 – 10]	0,003*
Yoğun bakımda kalış süresi (saat) Ortanca (min-mak)	48 [24 – 96]	-	-
Doğum kilosu Ortalama±ss	2628,8±434,5	3437,0±334,3	<0,001*
Yoğun bakım ihtiyaı N(%)	11(36,7)	1(1,9)	<0,001*

*p<0.05: istatistiksel anlamlı

Tablo 11: Gebelik haftalarına göre subgruplarda fetal sonuçlar

Değişken (n =82)	Erken preterm (n=9)	Geç preterm (n=21)	Erken term (n=19)	Term(n=33)	p
Doğum kg Ortalama±ss	2296,0±657,6 ^a	2771,4±171,8 ^a	3328,4±270,3 ^b	3499,5±354,9 ^b	<0,001*
Apgar 1.dk Ortanca (min-mak)	7 [6 – 8,5] ^a	8 [8 – 9] ^b	8 [8 – 9] ^b	8 [8 – 9] ^b	0,009*
Apgar 5.dk Ortanca (min-mak)	8 [8 – 10] ^a	9 [9 – 10] ^b	10 [9 – 10] ^b	10 [9 – 10] ^b	0,011*
Yoğun bakım ihtiyaı N(%)	7 (%77,8)	4 (%19)	-	1 (%3)	<0,001*
Yoğun bakımda kalış süresi (saat) Ortanca (min-mak)	96 [24 – 96]	48 [30 – 84]	-	-	0,648

*p<0.05: istatistiksel anlamlı, ^a vs ^b:p<0.05

Çalışmada subgrup analizinde doğum kiloları 1. ve 5. Dk Apgar skorları, yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir farklılık görüldü (Tablo 11). Yoğun bakım takip varlığı 34 hafta altında 7 (%77,8) hastada, 34 – 36 hafta 6 gün arası 4 (%19) hastada; 39 hafta ve üzerinde 1 (%3) hastada gözlemlendi (p <0,001).37 – 38 hafta 6 gün arası yenidoğanlarda yoğun bakım takibi yapılması gerekmedi.

Term ve preterm gruplarda mHE4 ve uHE4 düzeyi ile ilgili yapılan analizde iki grup arasında uHE4 düzeyi (p= 0,036) anlamlı bir fark varken, mHE4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,108) (tablo 12).

Tablo 12. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Maternal ve Umbilikal HE4 Düzeyleri

Değişken (n =82)	Preterm (n=30)	Term (n=52)	p
uHE4pmol/l Ortanca (min-mak)	207,3 [160,4 – 369,9]	188,4 [151,9 – 223,4]	0,036*
mHE4pmol/l Ortalama±ss	60,7±23,5	70,6±28,5	0,108

*p<0.05: istatistiksel anlamlı

mHE4: Maternal human epididimis protein 4, uHE4: umbilikal kord human epididimis protein 4

Çalışmada incelenen subgruplar arasında uHE4 düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlendi (p= 0,004)(Tablo 13).mHE4 düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,458)(Tablo 13).

Tablo 13: Maternal ve Umbilikal HE4 Değerlerinin Gebelik Haftalarına Göre Düzeyleri

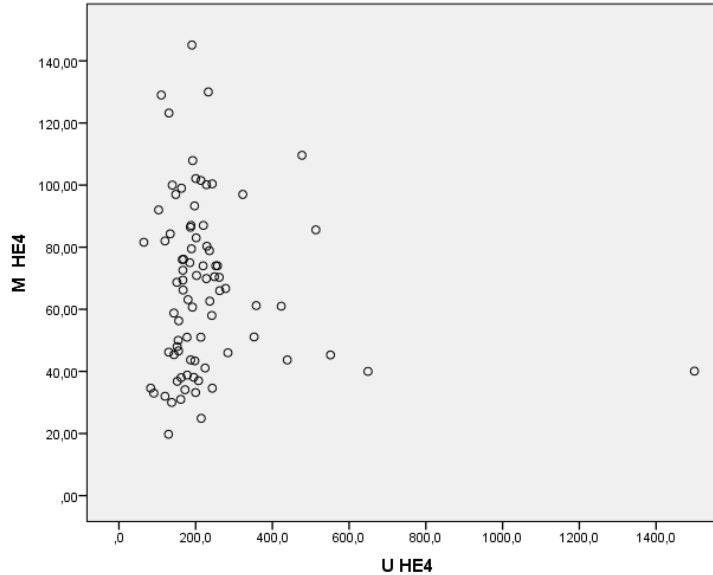
	Erken preterm (n=9)	Geç preterm (n=21)	Erken term (n=19)	≥39 hafta (n=33)	p
mHE4 pmol/l Ortalama±ss	62,1±31,0	60,1±20,4	71,3±31,4	70,2±27,2	0,458
uHE4 pmol/l Ortanca (min-mak)	438,9 [268,6– 600,2] ^a	186,8 [153,7 – 247,2] ^b	187,8 [155,7 – 227,8] ^b	191,5 [147,4 – 219,7] ^b	0,004*

*p<0.05: istatistiksel anlamlı^a vs ^b:p<0.05

mHE4: Maternal human epididimis protein4 , uHE4: umbilikal kord human epididimis protein 4

mHE4 düzeyi ile uHE4 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur [sırasıyla 66,5 (43,7 – 84,6) vs 191,9 (155,1 – 238,0); p<0,001]. Ancak tüm hastalar analize dahil edildiğinde, mHE4 düzeyi ile uHE4 düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır (p=0,074, r=0,508) (Şekil 1).

Şekil 1. Maternal ve Umbilikal Kord HE4 Düzeyi Korelasyon Analizi



Akciğer maturasyonuna göre subgruplarincelemesinde maternal ve fetal sonuçlar karşılaştırıldı (Tablo 14). Çalışmada Akciğer maturasyonuna göre incelendiğinde yaş, mHE4, gravide, parite ve maternal hastalık varlığı açısından

gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Akciğer maturasyonu tam olan hastalarda gebelik haftası, doğum kilosu ve Apgar skorları anlamlı yüksek bulunmuş olup, bu hastalarda uHE4 düzeyi ise istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Tablo 14).

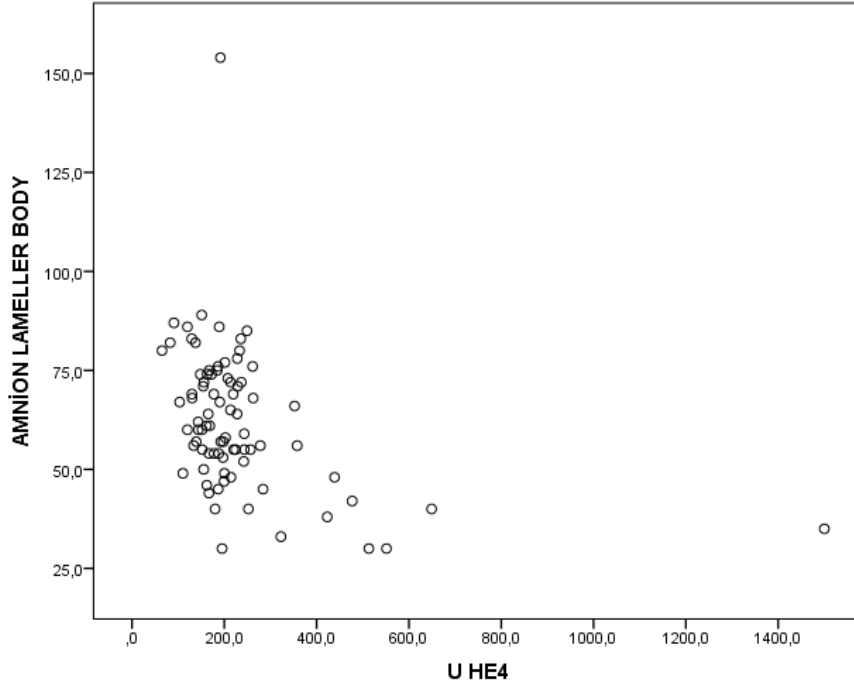
Tablo 14: Akciğer Maturasyonuna Göre Gruplarının Karşılaştırılması

	Lamellar body ≤50(n=20)	Lamellar body >50 (n=62)	p
Yaş Ortalama±ss	28,0±4,6	28,8±5,4	0,515
Gebelik haftası Ortalama±ss	34,2±3,6	38,2±1,8	<0,001*
Maternal hastalık varlığı N(%)	3 (15)	6 (9,7)	0,681
Gravide Ortanca (min-mak)	2 [1 – 2]	2 [1 – 2]	0,778
Parite Ortanca (min-mak)	1 [0 – 1]	1 [0 – 1]	0,310
mHE4 pmol/l Ortalama±ss	61,5±29,1	68,8±26,4	0,301
Doğum kg Ortalama±ss	2632,7±434,5	3305,4±421,2	<0,001*
uHE4 pmol/l Ortalama±ss	233,4 [181,7 – 467,5]	187,2 [150,3 – 227,9]	0,003*
Apgar 1.dk Ortanca (min-mak)	8 [6 – 8]	9 [8 – 9]	<0,001*
Apgar 5.dk Ortanca (min-mak)	9 [8 – 9]	10 [9 – 10]	<0,001*
Yoğun bakım ihtiyacı N(%)	10 (50)	2 (3,2)	<0,001*
Yoğun bakımda kalış süresi (saat) Ortanca (min-mak)	36 [36 – 96]	-	-

*p<0.05, istatistiksel anlamlı

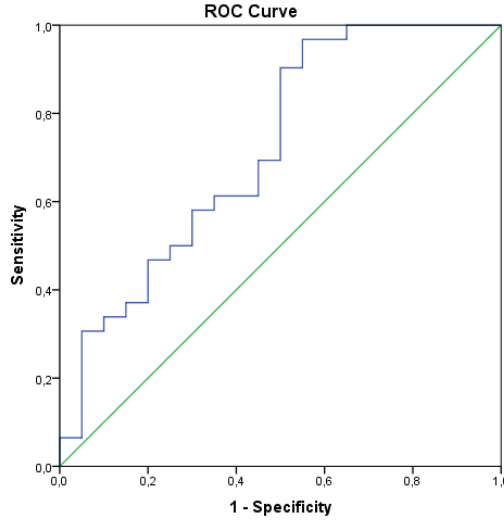
Maturasyonu değerlendirmede kullanılan amnion lammeller body değerleri ile uHE4 değerleri arasındaki korelasyonu değerlendirmeye yönelik yapılan istatistiksel analizlerde istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$, $r=-0,389$) (Şekil 2).

Şekil 2: AmnionLamellar Body ve uHE4 Korelasyonu:



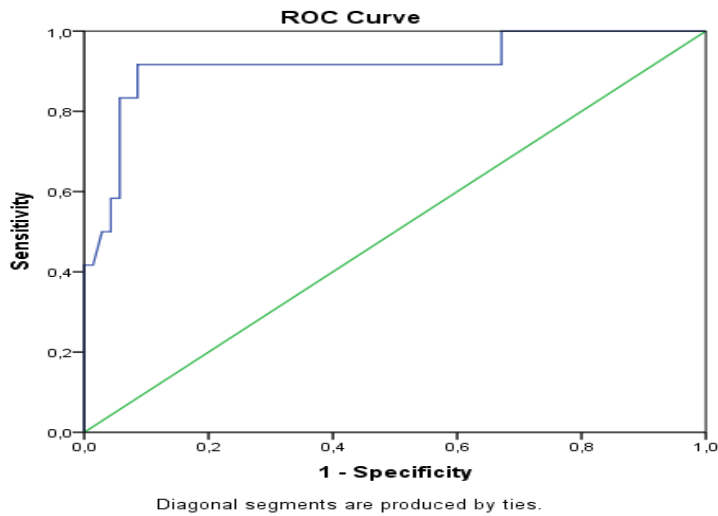
Tüm parametreler dikkate alınarak (uHE4, Apgar 1. Ve 5. Dk, amnion lameller body ve doğum kg) akciğer maturasyonunun tamamlanmış olan bebeklerin saptanması açısından yapılan lojistik regresyon analizinde tek anlamlı faktörün uHE4 olduğu gözlemlendi (Odds ratio: 0,994, 95%CI: 0,991-0,997). Maturasyon için uHE4 için saptanan en iyi eşik değer 281 pmol/l (AUC: %71,9 $p=0,003$) ve bu eşik değerine ait sensitivite değeri: %96,8, spesifite değeri: %45 saptandı. Pozitif prediktif değer: %84,5 , negatif prediktif değer: %81,8 idi (Şekil 3).

Şekil 3: uHE4 Akciğer Maturasyonu için ROC Eğrisi



Tüm parametreler dikkate alınarak (uHE4, Apgar 1. Ve 5. Dk, amnion lameller body ve doğum kg) yoğun bakımda ihtiyacını belirlemek üzere yapılan lojistik regresyon analizinde tek anlamlı faktörün doğum kilosu olduğu gözlemlendi (Odds ratio: 0,994, 95%CI: 0,991-0,997). Yoğun bakım ihtiyacını belirleyen doğum kilosu için eşik değer hesaplamaya yönelik yapılan ROC eğrisinde ise 2727,5 kg (AUC: %91,7 $p < 0,001$) için ve sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla % 91,7 ve %91,4 olarak saptandı. Pozitif ve negatif değer ler ise sırasıyla %64,7 ve %98,5 olarak bulundu (Şekil 4).

Şekil 4: Yoğun Bakım İhtiyacını Belirlemede Doğum Kilosu ROC Eğrisi



5- TARTIŞMA

Literatürde uHE 4 düzeyinin ve akciğer matürasyonu ile korelasyonunun değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır . Bu çalışmada sezeryan ile doğum yapan preterm ve term gebelerin mHE4 ve uHE4 düzeyini;ve bu parametrelerin fetal akciğer matüritesi, yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacı, Apgar skoru, yenidoğan doğum kilosu arasındaki ilişkini inceledik. Çalışmamızdan elde edilen veriler fetal akciğer maturasyonu ile uHE4 düzeyinin direkt veya indirekt yolla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Erken doğan bebekte görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Bu sorunlar respiratuar distress sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, patent ductus arteriosus, nekrotizan enterokolit, hiperbilirubinemi, intraventriküler hemoraji, neonatal sepsis ve retinopatidir. Obstetrik ve neonatoloji alanlarındaki hızlı gelişmeye rağmen prematürite ve bunun neden olduğu respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları yenidoğan ölümlerinin ve morbiditelerinin hala en önemli sebebini oluşturmaktadır (4). İmmatür pulmoner sistem yenidoğanda doku oksijenizasyonunun yetersiz kalması nedeni ile neonatal morbidite veya mortalitenin önemli bir sebebidir. Bizim çalışmamızda da pretermde doğan bebeklerde beklenildiği üzere daha düşük doğum kilosu ve daha düşük Apgar skorları ve daha çok yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Benzer olarak, subgrup analizlerinde de erken ve geç pretermelerde doğum kilosu termlere göre anlamlı düşük olup, Apgar skorları ise erken pretermelerde geç preterm ve term doğumlara göre anlamlı düşüktür.

Akciğer maturasyonunu tespit edebilmek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Bu testler özellikle fetalakciğerlerde yapıldıktan sonra amnion sıvısına geçen surfaktanın değişik kısımlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ancak uzun yıllardır klinik pratikte kullanılmalarına rağmen hiç biri mükemmel değildir ve değişen oranlarda hata payı içermektedirler. Ayrıca bunların bazıları zaman alıcıdır, pahalıdır, özel teknoloji ve yetmişmiş eleman gerektirmektedir. Lameller body ölçümü Amerika Birleşti Devletleri'nde fetal akciğer matürasyonunu belirlemede halen kullanılan en yaygın testtir.İnce tabaka kromatografi teknikleri ile

karşılaştırıldığında, lamellar body sayımı daha hızlı, daha objektif, daha az emek gerektiren, daha az teknik bağımlı ve daha ucuz bir yöntemdir (64) Bu nedenle çalışmamızda akciğer maturasyon göstergesi olarak amnion lamellar body ölçümü testini seçtik. Lamellar body ölçümünde kan kontaminasyonunda, trombositler lamellar body olarak sayıldığından, lamellar body sayısının yanlış yükselmesine neden olabilir; mekonyumun etkisi ise azdır.(65)Yine de çalışmamızda kan ve mekonyum bulaşı olan örnekler, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Maturasyon için referans test olarak seçtiğimiz lamellar bodyye göre uHE4 düzeyinin immatür akciğeri olan bebeklerde daha yüksek olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Akciğer maturasyonu olmayan bebeklerde gebelik haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. Dk Apgar skorları düşük iken, uHE4 düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Subgruplarda ise, uHE4 düzeyi ise sadece erken pretermelerde diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı seviyede yüksektir. Preterm ve subgruplar içinde özellikle erken pretermelerde de uHE4 yüksek olması, bu markerın akciğer yüzey epitelinin koruduğu tezini desteklemektedir. Ek olarak çalışmamızın sonuçlarına göre uHE4 ün akciğer maturitesi testi olan lamellar body ile negatif korelasyonu ise literatürde ilk kez dokümente etmiştir. Akciğer maturasyonu ile anlamlı negatif korele olan uHE4 düzeyi, mHE4 düzeyi korele değildi. Bu sonuçlar, bize ise uHE4 düzeyinin akciğer maturitesi açısından potansiyel bir marker olabileceğini, anneden bağımsız olduğu ve fetal düzeyi gösterdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, bir sonraki çalışma dizaynında amniotik sıvı HE4 düzeyleri hem uHE4 hemde akciğer maturasyon testleri ile karşılaştırılabilir. Elde edilen veriler çalışmamızın verileri ile uyumlu çıkarsa ileride HE4 bir marker olarak fetal akciğer maturasyonunda kullanılabilir potansiyel bir test olabilir. uHE4 düzeyi ile akciğer maturasyonu predikasyonu için çalışmamızda saptanan eşik değeri 282 pmol/L dir. Spesifitesi düşük olması klinik kullanımını kısıtlayan bir faktör gibi gözüksede ileri düzey geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler bu konuya ışık tutacaktır.

Farklı bir açıdan ise çalışmamızın limtasyonu olarak, fetal akciğer matürasyonunu tetiklemede kullanılan steroid preparatlarının kullanımı ile ilgili verilerin kayıtları çalışmamız kapsamında olmadığından, uHE4 düzeyi üzerine etkisi araştırılamamıştır. Çalışmamızda bu veriler kayıt edilmediği için buna ait ek analiz de yapılmamıştır.

Yetişkin HE4 düzeylerinin pek çok parametreden etkilendiği bildirilmiştir. HE4 düzeyi yaşla birlikte artmaktadır. Çalışmamız genç hastalardan oluşmaktadır. Sonuçları etkilemesi açısından çalışma grubumuzda maternal akciğer hastalığı olan, vaginal doğum yapan hastalar, sigara kullanımı, adneksial kitle öyküsü, endometriosis öyküsü, çoğul gebelik ve tedavi gebelikleri dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. HE4'ün tek başına ya da başka biyobelirteçlerle kombine edilerek başta over olmak üzere başka kanser türlerinde ve benign hastalıklarla ayırımındaki düzeyini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda HE4 düzeyi ölçümü için EIA ve CMIA yöntemleri kullanılmıştır. Enzim immunometrik yöntem (EIA: Enzyme immunoassay) HE4 yöntemin ölçüm aralığı 15-900 pmol/L, eşik değeri 150 pmol/L'dir. CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) yöntemi ise iki aşamalı immünolojik bir tetkiktir. (Abbott Diagnostics Division, Chicago, USA) (<http://www.abbott.com>). Bu yöntemin ölçüm aralığı 20-1500 pmol/L, eşik değeri menopoza öncesi için < 70 pmol/L iken menopoza sonrası < 140 pmol/L dir (66). Çalışmamızda Kemilüminesan mikropartikül immün assay yöntemi ile uHE4 düzeyi bakılmıştır. Moore ve ark.'nın post menopoza dönemde ortalama HE4 düzeylerinin, premenopoza döneme oranla daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptamışlardır. Ek olarak; Moore RG ve ark.'ı gebelerde medyan HE4 konsantrasyonlarını premenopoza düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p < .001$). Moore RG ve ark.'ı 67 gebe kadından oluşan ayrı bir grupta EIA yöntemini kullandıkları çalışmalarında, medyan HE4 düzeylerinde trimesterlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Ancak, medyan HE4 seviyelerindeki fark ikinci ve üçüncü trimesterde anlamlı farka yaklaşmıştır (30.0 – 35.0 pM, $p = 0.059$). Bizim çalışmamızda ise üçüncü trimesterde bakılan HE4 düzeyleri pretermelerde 60.6 pmol/L, termelerde ise 70.64

pmol/ L bulunmuştur.Son olarak, bizim çalışmamızda verilen uHE4 düzeylerini karşılaştırabileceğimiz başka bir literatür verisi mevcut değildir.

Preterm doğumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer maturasyonu olduğundan Helvacı ve ark. geç preterm bebeklerin yenidoğan yoğunbakım ihtiyacını belirleyen ana nedenleri ; solunum sorunları , beslenme intoleransı, yenidoğan enfeksiyonu , hipoglisemi, hiperbilirubinemi, konjenital anomali ve asfiksi olarak belirlemişlerdir (67). Çoklu gebelik, erken membran rüptürü, diyabet, ablasyo plasenta, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve erken doğum, en az 3 kat yenidoğan yoğun bakım ünitesinin kabul riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.(68). Bizim çalışmamızda ise yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını belirleyen en önemli faktör olarak doğum kilosu bulunmuş ve bunun için eşik değerin 2700 gr olduğu gösterilmiştir.

6-SONUÇ

Prematürite günümüzde halen önemli obstetrik ve pediatrik problemdir. Bebeklerin düşük Apgar ve düşük doğum ağırlıklarıyla doğması, uzun yenidoğan yoğun bakım süreleri; gerek ailelerini, gerek bu bebeklerin gelecekteki yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. Maliyetinin yüksek olması bir yana yıpratıcı bir süreç neden olmaktadır. Günümüzde akciğer maturasyonunu gösteren bir takım testler mevcuttur ancak klinikte kullanımları sınırlıdır. Öte yandan, HE4 düzeyinin obstetrikte henüz kullanımı yoktur. Çalışmamız sonuçları immatür akciğeri olan preterm ve özellikle erken preterm doğumlarda yüksek HE4 düzeylerini dokümente eden ilk çalışmadır. Burdan elde edilen veriler yüksek HE4'ün immatür akciğerlerde direkt veya indirekt yükseldiğini göstermektedir. Sonuç olarak, fetal akciğer maturasyonunda ve prematüritede anlamlı farklı düzeylerde bulunan uHE4'ün akciğer matürasyonundaki rolünü ve prognostik değerini ortaya koymaya yönelik daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1. Atasü T, Türkmenoğlu D. Erken doğum, Pratik doğum bilgisi, 1. baskı ed. İstanbul: Alfa Basım; s.247-51, 1994.
- 2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: Final Data for 2002. National Vital Statistics Reports, Vol 52, Number 10, December 17, 2003.
- 3. Van Vliet EO, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour:APOSTEL III-Trial). BMC Pregnancy Childbirth. Mar 3;14:93. doi: 10.1186/1471-2393-14-93, 2014.
- 4. Didem A, Şule Y, Gülsevin MY, Ayşe K. Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları dergisi 50:79-90, 2007.
- 5. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 108:402-8, 2008.
- 6. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer research 65:2162-9, 2005.
- 7. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. Cancer letters 296:43-8, 2010.
- 8. Yamashita S, Tokuishi K, Moroga T et al. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine 33:2365-70, 2012.
- 9. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecologic oncology 110:196-201, 2008.
- 10. Hegmans JP, Veltman JD, Fung ET et al. Protein profiling of pleural effusions to identify malignant pleural mesothelioma using SELDI-TOF MS. Technology in cancer research & treatment 8:323-32, 2009.

- 11. Xi Z, LinLin M, Ye T. Human epididymis protein 4 is a biomarker for transitional cell carcinoma in the urinary system. *Journal of clinical laboratory analysis* 23:357-61, 2009
- 12. Papatsonis D. Prepregnancy Counseling: Preterm Birth. *International Congress Series*, 1279: 251– 70, 2006.
- 13. Varma R, Gupta J, James D and Kilby, M. Do screening-preventative interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery- a critical appraisal of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 127:145-59, 2006.
- 14. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 118: 1207-1214, 2006.
- 15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75-84, 2008.
- 16. Jill GM, Roger BN. Preterm Birth Risk Assessment. *Seminars in Perinatolog*, 25: 215-22, 2001.
- 17. Bektaş MS, Demir N, Koç A. İn: *Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 1149-1155, 2001
- 18. Wigton TR, Tamura RK, Wickstrom E, Atkins V, Deddish R, Socol ML: Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 169: 951-955, 1993
- 19. Moore TR: Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 19: 64-72, 1995
- 20. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010- 2011. *Pediatrics* 13: 548-558, 2013
- 21. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Wilson EC, Mathews TJ. Births: Final data for 2010. *Nat Vit Stat Rept* 61: 1-72, 2012.
- 22. Misra DP, Trabert B. Vaginal douching and risk of preterm birth among African American women. *Am J Obstet Gynecol* 196: 2; 140- 14, 2007.

- 23. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age spesific mortality. Am J Obstet Gynecol 168: 78-84, 1993.
- 24. Arısan K Doğum Bilgisi; cilt: 2: 905-914, 1989.
- 25. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. Am. J. Of Obstet. Gynecol. 168: 1223-30, 1993
- 26. Papiernik E: Le cofficent de risque d'accouchement premature. Presse Med. 77: 793, 1969.
- 27. Holbrook RH Jr, Laros RK Jr, Creasy RH: Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor.Am J Perinat 6:62,1989
- 28. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum.in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1465-1480, 1996
- 29. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC: System for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 55: 692, 1980.
- 30. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Technical Bulletin No. 206, June 1995
- 31. Guinn D.A, Goepfert A. R, Owen J: Management options in women with preterm uterine contractions: A randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 177: 814, 1997.
- 32. Helfgott A. W, Willis D. C, Blanco J. D: Is hydration and sedation benefical in the treatment of threatened premature labor? A preliminary report. J Maternal Fetal Med. 3: 37, 1994.
- 33. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systemetic review. Obstet Gynecol, 94: 869-877, 1999.
- 34. Mauricie K, Eqqlestone : Managment of preterm labor and delivery. Clin Obstet Gynecol , 29:230, 1986.
- 35. Cunningham F. G, Gant N. F, Leveno K. J, Gilstrap III L. C, Hauth J. C, Wenstrom K. D: Williams Obstetrics 21 st Edition. 689-727, 2001.
- 36. Reddy U, Rossiter J. Gebelik öncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirmenin: John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. Nicholas CL, Abraham NM, Edward EW. Lippincott Williams and Wilkins 1-20, 1999.

- 37. ACOG (American College of Obstetricians and Gynaecologists), 2004
- 38. Goodwin TM, Millar L, north L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML: The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 173: 913, 1995.
- 39. Korones SB: Anatomic and functional aspects of fetal development. In Sciarra JJ (ed): *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, Harper Row, 1987.
- 40. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF: The morphologic and function development of the fetus. In *Williams Obstetrics*, Connecticut, Appleton Century Crofts, p.139,1985.
- 41. Ohno K, Akino T, Fujiwara T: Phospholipid metabolism in perinatal lung. In Scarpelle EM and Cosmi EV (ed): *Review in Perinatal Medicine*, New York, Raven Press, 1978.
- 42. Hallman M, Kulovich MV, Kirkpatrick E, Sgarman RG, Gluck L: Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 125:61, 1976.
- 43. Beppu OS, Clements JA, Goerke J: Phosphatidylglyceroldeficient lung surfactant has normal properties. *J Appl Physiol* 55:496,1983.
- 44. Jobe A: Development of the fetal lung. In creasy RK, Resnik R: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989.
- 45. Nilgün K, Özgün U, Mehmet Y. Yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. *Türk Ped Arş* , 49:1-12, 2014.
- 46.Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 45: 350–7, 1991.
- 47.Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 3: 86–95, 1998..
- 48. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K et al. Clinical value of CA 125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecologic oncology* 62:67-72, 1996.

- 49. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 19:847–53, 2006.
- 50. Bingle L, Cross SS, High AS, Wallace WA, Rassi D, Yuan G, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res* 7:61, 2006
- 51. Georgakopoulos P, Mehmood S, Akalin A, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 31:517–23, 2012
- 52. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 238:375-85, 1999.
- 53. Zeng Q, Liu M, Zhou N, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. *Clin Chim Acta* 455: 102-106, 2016
- 54. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 21:1185-90, 2011.
- 55. Kalogera E, Scholler N, Powless C et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 124:270-5, 2012.
- 56. Wahori K, Suzuki H, Kishi Y, Fujii Y, Uehara R, Okamoto N, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol* 2012;33:1141–9
- 57. Karlsen NS, Karlsen MA, Hogdall CK, Hogdall EV. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 2285-95, 2014.

- 53. Zeng Q, Liu M, Zhou N, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. *Clin Chim Acta* 455: 102-106, 2016
- 58. Nagy B, Jr., Krasznai ZT, Balla H et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Annals of clinical biochemistry* 49:377-80, 2012.
- 59. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC, Jr., Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *American journal of obstetrics and gynecology* 206:349 e1-7, 2012.
- 60. Bolstad N, Oijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 33:141-8, 2012.
- 61. Nagy B, Jr., Krasznai ZT, Balla H et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Annals of clinical biochemistry* 49:377-80, 2012.
- 62. Anastasi E, Granato T, Marchei GG et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 31:411-5, 2010.
- 63. Khazardoost, S, Khazardoost, S., Yahyazadeh, H., Borna, S., Sohrabvand, F., Yahyazadeh, N., & Amini, E. (2005). Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 25(3), 257–259.)
- 64. Neerhof MG, Haney EI, Silver RK, et al. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 2001; 97:305.
- 65. Neerhof MG, Dohnal JC, Ashwood ER, et al. Lamellar body counts: a consensus on protocol. *Obstet Gynecol* 2001; 97:318.
- 66. Bolstad N, Oijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference

population. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine 2012;33:141-8.

- 67. Hüseyin Helvacı¹, Arda Bozgül¹, Yasemin Onursal Helvacı², Burçak Tatlı Güneş², Dilek Orbatu¹, Sezgin Güneş Geç preterm bebeklerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı gerektiren erken neonatal sorunlar ; Behcet Uz Çocuk Hast Derg. 2014; 4(1): 44-50
- 68. Michael G. Ross, MD, MPH,^a Catherine A. Downey, MSN,^b Rose Bemis-Heys, RNC,^b Men Nguyen, BS,^b Debbie L. Jacques, MPH,^b and Gary Stanziano, MD^b Prediction by maternal risk factors of neonatal intensive care admissions: Evaluation of >59,000 women in national managed care programs. American Journal of Obstetrics and Gynecology ,1999, 181(4),835-842.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:Hande Esra KOCA

Doğum yeri ve tarihi: Ankara - 03.11.1988

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefon: hndesra@gmail.com05302861841

Yabancı dili: İngilizce

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları: İstanbul Kadıköy Toplum Sağlığı Merkezi,

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Tıp Fakültesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru) : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012), Ankara Atatürk Lisesi (2006)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): 2012 – doktor

IV- Bilimsel Etkinlikleri

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

T.C. Sağlık Bakanlığı –UNICEF Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı – Aralık 2014
Üreme Tıbbi ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Vakfı - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı III.Teorik ve Pratik Uygulamalı Histeroskopi & Laparoskopi Kursu– Subat 2015

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Temel Yaşam Desteği Eğitimi Programı – Haziran 2015

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Laparoskopik Sütür Kursu –Ekim 2015

TJOD Temel İnfertilite Kursu II – Aralık 2015

Üreme Tıbbi ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Vakfı – Ufuk Üniversitesi IX. Jinekolojik Mikrocerrahi Kursu – Ocak 2016

T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası – Mayıs 2016

Acil Tıp Uzmanları Derneği Abdominal Ultrasonografi Modülü – Şubat 2017

Cinsel Sağlık Enstitüsü Derneği Cinsel Terapi Eğitim Katılım Sertifikası – 2017

Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Ultrasonografi Kursu – Kasım 2017

Üreme Tıbbi ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Vakfı - Etlik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi III. Vaginal Histerektomi Kursu – Aralık 2017

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Jinekolojide Pratik Yaklaşımlar – Aralık 2017

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çoğul Gebelikler Sempozyumu – Mart 2018

EK 1.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Dr. Hande Esra Koca tarafından yürütülen “ SEZARYEN İLE DOĞUM YAPAN TERM VE PRETERM GEBELİKTE MATERNAL VE UMBİLİCAL KORD HE4 DÜZEYLERİ”başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a.Araştırmanın Amacı: Bu araştırmada sezaryen ile doğum yapan hastaların anne kanında ve plasenta kord kanında bakılacak bir biyomarker düzeylerinin karşılaştırılması ve bebeklerin solunum sıkıntısı ve yoğun-bakım ihtiyacının öngörülmesinde; bu yeni biyomarker düzeyinin yerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

b. Araştırmanın İçeriği: zamanında ve erken doğum yapan sezeryan ile doğacak olan bebeklerin anneleri çalışmaya dahil edilecektir. Bu testin sonucu sezeryan ameliyatınızı veya size verilecek sağlık hizmetini değiştirmeyecektir. İsterseniz sonuç size 6 ay sonra bildirilecektir. Size bu kan testi için bir ücret çıkmayacaktır veya ek kan işlemi uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılmak isterseniz sezeryan ameliyatı için verdiğiniz kan örneğinin artan miktarından bir kan testi daha yapılacaktır. Ameliyatınız sırasında bebeğinizi doğurturken bebeğin içinde bulunan sıvı yani amnion sıvısı normalde boşalır ve çöpe atılır. Bu çalışmada bu atılacak sıvı örneğinden de bebeğin akciğer gelişimi ile ilgili bir test yapma üzere su örneği alınacaktır. Bebek çıkımını takiben bebğin eşi yani plasenta gene işlemde çöpe atılır. Bu plasenta kordundan da bir kan değerlendirmesi yapıldıktan sonra bebeğiniz tüm takibi normal şartlarda devam edecek ve kayıtlat tutulacaktır. İsteddiğiniz zaman bu çalışmadan ayrılabilirsiniz. İrtibat tel: Dr Hande Esra Koca 5302861841

-
- a. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 01/04/2018 ile 01/09/2018 tarihleri arasında
 - b. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 60 sezeryan ile doğum yapan gebe
 - c. Araştırmanın Yapılacağı Yer: Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK 2.

ADI-SOYADI				
PROTOKOL NO				
YAŞ				
GEBELİK HAFTASI				
SEZERYAN ENDİKASYONU				
GRAVİDE				
PARİTE				
MATERNAL EK HASTALIK				
SİĞARA				
MATERNAL SERUM HE4				
UMBLİKAL KORD HE4				
AMNİON LAMELLER BODY				
APGAR				
YD YOĞUN BAKIM				
DOĞUM KİLOSU				