

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: OP. DR. YAVUZ TAHSİN AYANOĞLU**

**ERKEN DOĞUM RİSKİNİN
BELİRLENMESİNDE SERVİKAL UZUNLUK İLE
SERVİKOVAGİNAL İRRİGASYON SIVISINDA
FİBRONEKTİN VE PROLAKTİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. SALİM SEZER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, sabırlı ve hoşgörülü kişiliği ile bizlere her konuda emeği geçen ve bizleri yönlendiren, tez danışmanım ve klinik şefim Op. Dr. Yavuz Tahsin AYANOĞLU'na, katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Sevgi ve emeklerini esirgemeyen çok değerli şef muavinim Op. Dr. Niyazi DAVAS'a, şef muavinim Op. Dr. A. Ender YUMRU'ya, başasistanım Op. Dr. Faruk ÖZDEMİR'e ve sevgili uzmanımız Op. Dr. Mehmet ERGEZ'e teşekkür ederim.

Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Klinik şefi Op. Dr. Yavuz CEYLAN'a, tezime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize, yardımcı personelimize,

Tezimin laboratuvar kısmı ile ilgili çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Dr. İsmail DAĞ ve tüm biyokimya çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca onurlu emekleriyle eğitimime katkıda bulunan sevgili annem, babam, kardeşlerime ve asistanlığım süresince benden sabır ve sevgilerini esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
3. ERKEN DOĞUMUN NEDENLERİ	8
3.1 Hayat Tarzı ile İlgili Faktörler.....	9
3.2 Annenin Emosyonel Durumu	10
3.3 Maternal Beslenme, Vitamin ve Mineral Eksiklikleri.....	10
3.4 Maternal Yaş, Parite ve Obstetrik Öykü.....	12
3.5 Genetik Faktörler.....	12
3.6 Gebeliğin Özelliği ve Ek Maternal Problemler	13
3.7 Koryoamniyonik Enfeksiyonlar	13
3.9 Bakteriyel Vajinozis	16
3.10 Trichomonas ve Candida Vajiniti.....	17
3.11 Klamidya Enfeksiyonu	17
4. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TANISI	18
4.1 Klinik Muayene (Digital Muayane)	18
4.2 Servikal Uzunluk Ölçümü (TVUSG ile)	19
4.3 MR İle Görüntüleme	21
4.4 Servikovajinal Sıvıda Fetal Fibronektin Ölçümü	22
4.5 Servikovajinal Sıvıda Prolaktin Ölçümü	27
4.6 İnterlökin-6.....	28
4.7 Serum CRH (Kortikotropin-releasing Hormon).....	28
5. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TEDAVİSİ.....	29
5.1 Yatak istirahati	29
5.2 Sedasyon.....	29
5.3 Hidrasyon	29
5.4 Tokoliz	30
5.4.1 Tokoliz İçin Kontrendikasyonlar	30
5.4.2 Tokolitik Ajanlar	31
5.4.2.1 Beta Mimetikler	31
5.4.2.2 Kalsiyum Kanal Blokerleri	32
5.4.2.3 Magnezyum Sülfat	32
5.4.2.4 Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD)	32
5.4.2.5 Oksitosin Antagonistleri.....	33
6. ANTİBİYOTİKLER	34
7. MATERYAL VE METOD	35
8. BULGULAR.....	37
8.1 Fibronektin	39
8.2 Prolaktin	41
8.3 Servikal Uzunluk.....	42
8.4 Doğum Ağırlığı ve Doğum Yaşının Verileri.....	44
9. TARTIŞMA	46
10. SONUÇ	49
11. KAYNAKLAR	51
EKLER.....	64
Şekil Listesi	64
Tablo Listesi.....	64

ÖZET

AMAÇ: Servikal uzunluk ölçümü, servikovajinal sekresyonlarda fibronektin ve prolaktin değerleri ile erken doğumun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini doğru olarak tahmin etmek amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Semptomları olsun ya da olmasın 24-34. gebelik haftalarında hastaneye başvuran gebeler çalışmaya alındı. Gebelere jinekolojik masada spekulum uygulanarak enjektörle 3 cc'lik irrigasyon sıvısının (serum fizyolojik) yarısı eksternal servikal os'a, diğer yarısı da serviksin diğer yerlerine ve vajinal fornikslere sıkıldı. Vajinanın posteriorunda spekulum çukuru içine biriken irrigasyon sıvısı enjektörle alındı ve santrifüj edilerek daha sonra çalışılmak üzere -40°C'de muhafaza edildi. Transvaginal USG ile servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Fetal fibronektin ELISA metodu ile, prolaktin ise ECLIA metodu ile bakıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 73 gebenin 19'u preterm, 54'ü ise terminde doğum yaptı ve bu iki grubun sonuçları karşılaştırıldı. Bulunan cut-off değerlerine göre fibronektinin sensitivitesi % 100, spesifitesi % 92.6, pozitif prediktif değeri (PPV) % 82.6, negatif prediktif değeri (NPV) % 100 ve doğruluk (accuracy) oranı da % 94.5 olarak bulundu. Prolaktinin sensitivitesi % 73.6, spesifitesi % 81.4, pozitif prediktif değeri (PPV) % 58.3, negatif prediktif değeri (NPV) % 89.8 ve doğruluk oranı da % 79.4 olarak bulundu. Servikal uzunluğun sensitivitesi % 70.3, spesifitesi % 89.4, pozitif prediktif değeri (PPV) % 51.5, negatif prediktif değeri (NPV) % 95 ve doğruluk oranı da % 75.3 olarak bulundu.

SONUÇ: Fibronektin erken doğumu öngörmede en güçlü prediktif değere sahip belirteç olarak bulundu. Servikal uzunluk ölçümü ve servikovajinal sekresyonlardaki prolaktinin de güçlü prediktif değere sahip olduğu görüldü.

ANAHTAR KELİMELELER: Erken doğum, fibronektin, prolaktin, servikal uzunluk.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

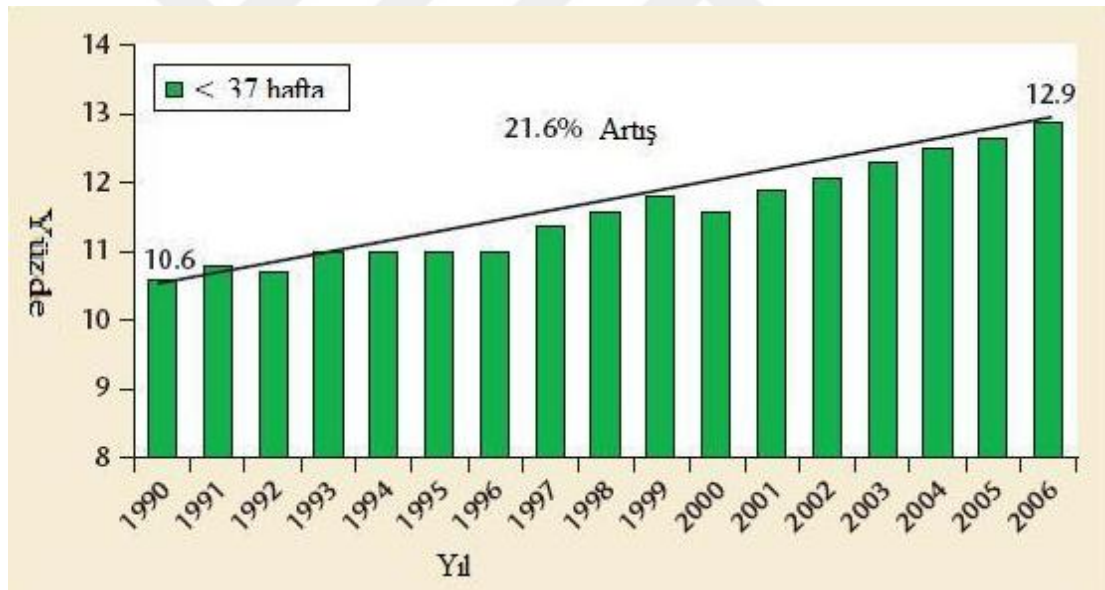
Erken doğum, tüm dünyada obstetrisyenler tarafından kabul edilen ve önemini yitirmeden günümüze kadar devam eden bir sağlık sorunudur. Bebek ölüm oranı, sağlık sistemlerinin uluslar arası karşılaştırılmasında önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlandı. Bebek ölümlerinin % 66'sı doğumdan sonraki ilk dört hafta içerisinde gerçekleşmektedir. Erken doğum, erken bebek ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur. Erken doğum, erken bebek ölümlerinin yanısıra önemli bir morbidite nedenidir. Dolayısıyla erken doğumun erken dönemde tanısı ve tedavisi büyük önem kazanmıştır. Erken doğum engellenemiyorsa morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gerekli önlemlerin alınması ve uygun tedavinin yapılması gerekir. Koruyucu önlemlerin alınabilmesi için erken doğumun olabileceğini doğru olarak öngörmek gerekir.

Bugüne kadar erken doğumun olup olmayacağını tespit edebilmek için birçok yöntem ve biyokimyasal marker kullanılmıştır. Maternal serum C-reaktif protein (CRP), transvajinal servikal uzunluk ölçümü, servikal sekresyonlarda granülosit elastaz, fetal fibronektin, alfa-fetoprotein (AFP), insülin-like growth faktör binding protein-1 (IGFBP-1), prolaktin, beta-HCG, progesteron, östrojen... bunlardan bazılarıdır(1)

Amacımız erken doğumun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini doğru olarak tahmin etmektir. Çalışmamızda transvajinal USG (TVUSG), servikovajinal sekresyonlarda fibronektin ve prolaktin değerleri ile erken doğum arasındaki ilişki incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Erken doğum; 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmiş doğumlar olarak tanımlanır. ABD’de erken doğum oranı % 12-13, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde ise % 5-9 olarak rapor edilmiştir (2,3). Erken doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden biridir. Erken doğuma bağlı neonatal ölümlerin çoğu, 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde görülür(4). 34-37. gebelik haftaları arasındaki doğumlarda göreceli olarak daha az morbidite ve mortalite oranına rastlanır ve bunların % 14’ü yeni doğan ünitesine ihtiyaç duyarlar. Tamamlanmış 33. Gebelik haftasından önce doğan bebeklerin % 90’ı yeni doğan ünitesine ihtiyaç duyarlar (5).



Şekil 1 : ABD’de yıllara göre erken doğumun artış oranları(120).

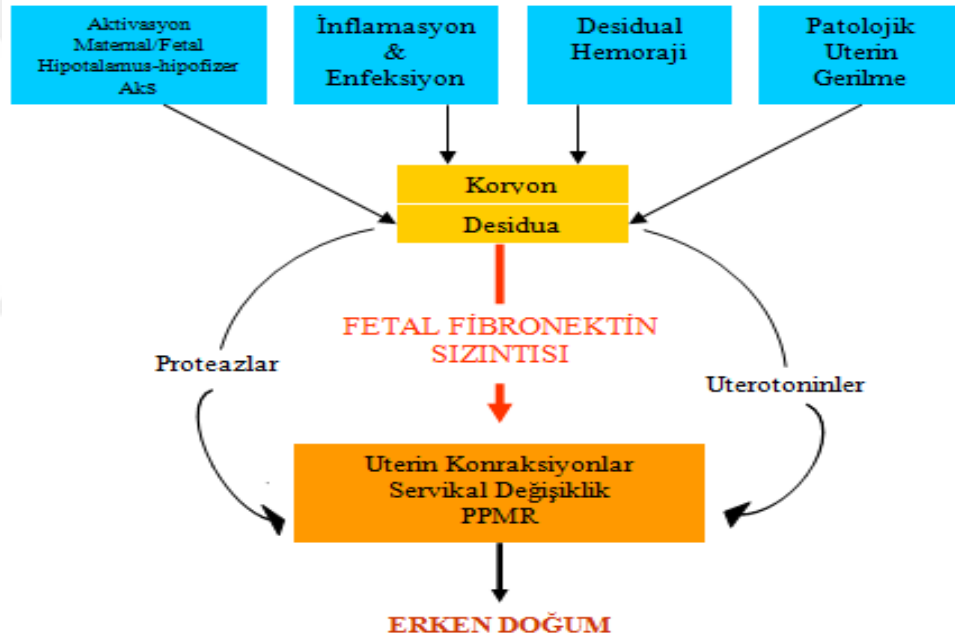
Erken doğum oranları ABD de 1990’larda 10.6 iken 2006 yılında 12.9’a yükselmiştir.(şekil 1). Erken doğumlar; spontan erken doğumlar (sebebi bilinmeyen erken doğum eylemi ve preterm prematür membran rüptürü) ve indüklenmiş - bilinen risk faktörlerine sahip - erken doğumlar (maternal veya fetal) olarak ikiye ayrılır. Spontan erken doğum sayılarında artış olmamıştır. İndüklenmiş erken doğumlardaki artış, toplam erken doğum sayısını yükseltmiştir (6,7). Yaş, parite, etnik köken,

çevresel risk faktörleri (sigara, stres ...) ve anne-babanın sosyal statüsü erken doğum için düşük risk faktörleridir.

Spontan erken doğum öyküsü olan gebelerin sonraki gebeliklerinde erken doğum riski belirgin olarak artmıştır. Erken doğum yapan gebelerin yarısı nullipar olduğundan bu risk faktörü sınırlanmaktadır. Spontan erken doğumlar için kabul edilen sebepler şunlardır(Şekil-2)

- Fetal hipotalamik-pituiter aksın erken aktivasyonu
- İnflamasyon/inflamasyon
- Desidual hemoraji veya iskemi
- Uterusun aşırı gerilmesi (polihidramnios veya çoğul gebelikler)

Bu sayılan dört sebepte de fibronektin tek ortak biyokimyasal belirteçtir.



Şekil 2 : Erken doğuma neden olan mekanizmalar fibronektin salarlar(119).

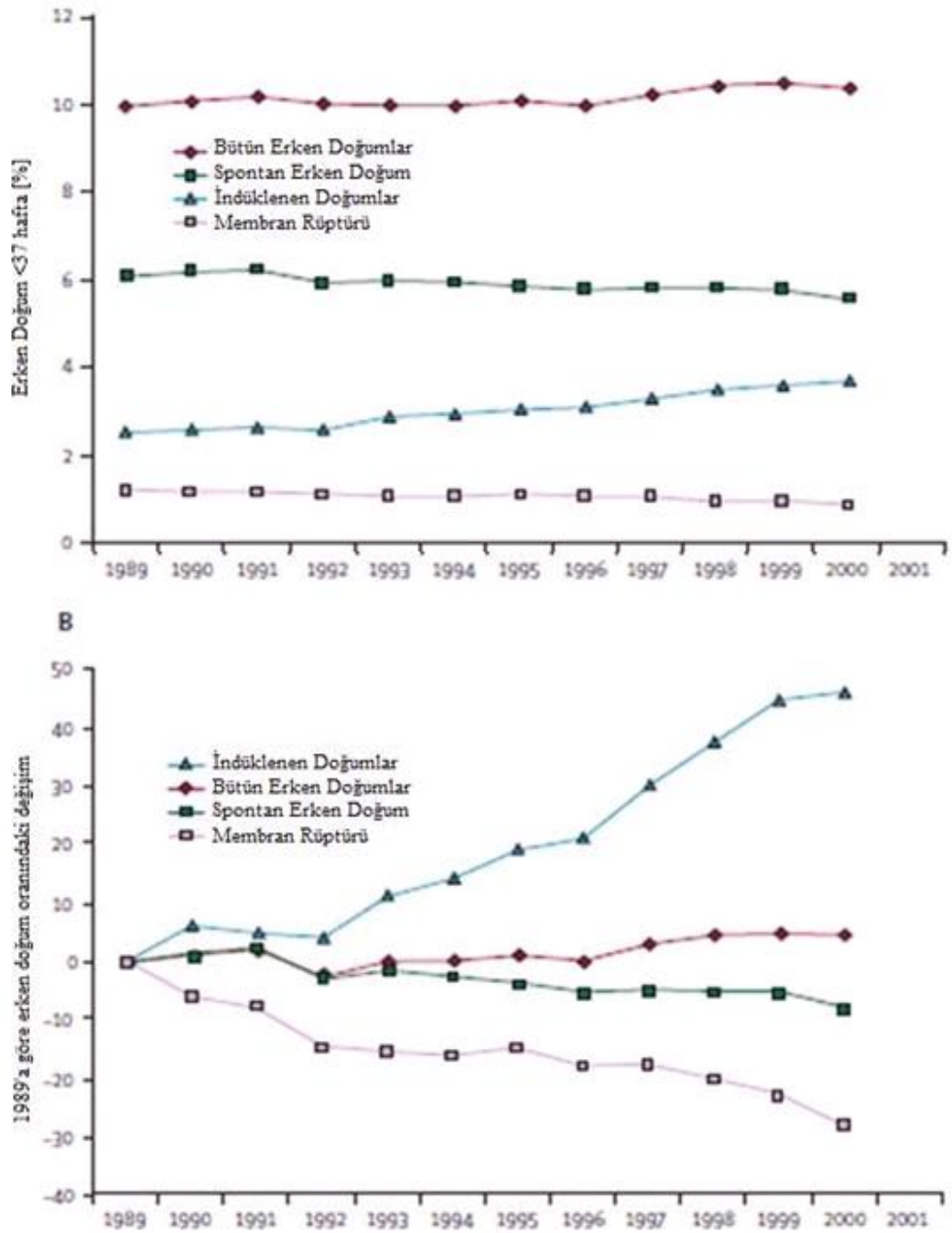
Bu faktörler uterin aktiviteyi artırarak servikal dilatasyona neden olabilir (8).

Gebelik haftasına göre prematürite sınıflandırılabilir:

- Aşırı prematürite: 28. haftadan küçük gebelikleri içerir. Tüm prematürlerin yaklaşık % 5'i bu gruptadır.
- Ağır prematürite: 28-31. haftalar arasındaki gebelikleri içerir. Prematür doğanların % 15'i bu gruptadır.
- Orta (ılımlı) prematürite: 32-33. gebelik haftalarını içerir. Prematür doğanların % 20'si bu gruptadır.

- Terme yakın prematürite: 34-36. gebelik haftalarını içerir. Prematür doğanların % 60-70'i bu gruptadır.

Son 20-25 yılda erken doğum oranları artmıştır. Tekil gebeliklerde artan erken doğumların çoğu, spontan erken doğumdan ziyade indüklenmiş erken doğumlardır(şekil 3)(9). Erken doğumlardaki artışın önemli sebeplerinden biri de yardımcı üreme teknikleri ile artmış çoğul gebeliklerdir. İn vitro fertilizasyon ile oluşan tekiz gebeliklerde de erken doğum riskinin arttığı gözlenmiştir(10).



Şekil 3 : Erken doğum sebeplerinin yıllara göre değişimi(9).

3. ERKEN DOĞUMUN NEDENLERİ

Meis ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada erken doğumu olan tekil gebelikler incelenmiş ve erken doğumun nedenleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Erken doğumların yaklaşık % 28’inde neden tespit edilmiştir. Geri kalan % 72 ise membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak ortaya çıkan spontan erken doğumlardır (12). Sebepleri tablo 1 de sıralanmıştır:

Tablo 1 : Nedeni tespit edilen erken doğum oranları(11)

Plasenta previa veya abruptio plasenta	50
Amnion sıvısı enfeksiyonu	38
İmmünolojik (örneğin antifosfolipid antikoru sendromu)	30
Servikal uyumsuzluk	16
Uterus anomalisi, hidramnios, fibroidler	14
Preeklampsi, ilaç intoksikasyonu	10
Travma veya cerrahi	8
Fetal anomaliler	6

Daha sonra yapılan çalışmalarda, burada %28 olarak belirtilen sebebi bilinen erken doğum oranlarının arttığı izlenmiştir. En yeni verilere göre erken doğumların %30-35’i indüksiyon ile olan doğumlar, %40-45’i spontan erken doğumlar ve %25-30’u prematur preterm membran rüptürüdür (PPMR). PPMR’ler de spontan erken doğumlar grubuna dahil edilebilir. Böylece erken doğumları, indüklenmiş erken doğumlar ve spontan erken doğumlar olarak iki gruba ayırabiliriz(13).

PPMR 37. gebelik haftasından önce uterin kontraksiyonlardan en az bir saat önce olan membran rüptürüdür. Birçok hastada membran rüptürünün sebebi bilinmemektedir, fakat asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar sıklıkla PPMR ye

sebepler olurlar. Enfeksiyon ve sigaranın etkisi önemli olmasına rağmen PPMR için risk faktörleri genellikle membran rüptürü olmadan başlayan erken doğumlara benzerdir(14). PPMR'si olan birçok vakanın doğumu birkaç gün içinde kendiliğinden başlar, ancak vakaların küçük bir bölümünün doğumu haftalarca veya aylarca sürebilir. Membran asendan enfeksiyonlar için bariyer görevi görür. Membran rüptürünün ana komplikasyonu intrauterin enfeksiyon ve erken doğumdur(15).

3.1 Hayat Tarzı ile İlgili Faktörler

Sigara kullanımı, yetersiz beslenme, gebelik sırasında yetersiz kilo alımı, kokain veya alkol kullanımı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansının artışında önemli rol alır. Bu faktörlerin bazı etkileri intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve preterm doğuma sebep olur. Hickey ve arkadaşları, gebelik sırasında annenin yetersiz kilo almasının özellikle artmış erken doğum riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir(16). Alkol kullanımı yalnızca erken doğumla değil, prematür bebeklerdeki artmış beyin hasarıyla da ilişkilendirilmiştir.

Sigara kullanımı erken doğum riskini iki kat artırır(17,18). Sigaranın erken doğum için etki mekanizması açık değildir. Sigara dumanında 4000 den fazla kimyasal madde vardır ve bunların çoğunun biyolojik etkileri bilinmemektedir ancak hem nikotin hem de karbon monoksit güçlü birer vazokonstriktördür ve uteroplasental kan akımını azaltırlar. Bu durum erken doğuma ve bebekte gelişme geriliğine sebep olur. Sigara kullanımı aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olur ve bu da spontan erken doğum için bir yoldur(19,20).

Belirtilen anneye bağlı diğer nedenler arasında; genç anne yaşı, yoksulluk, kısa boy ve meslekle ilgili faktörler vardır.

3.2 Annenin Emosyonel Durumu

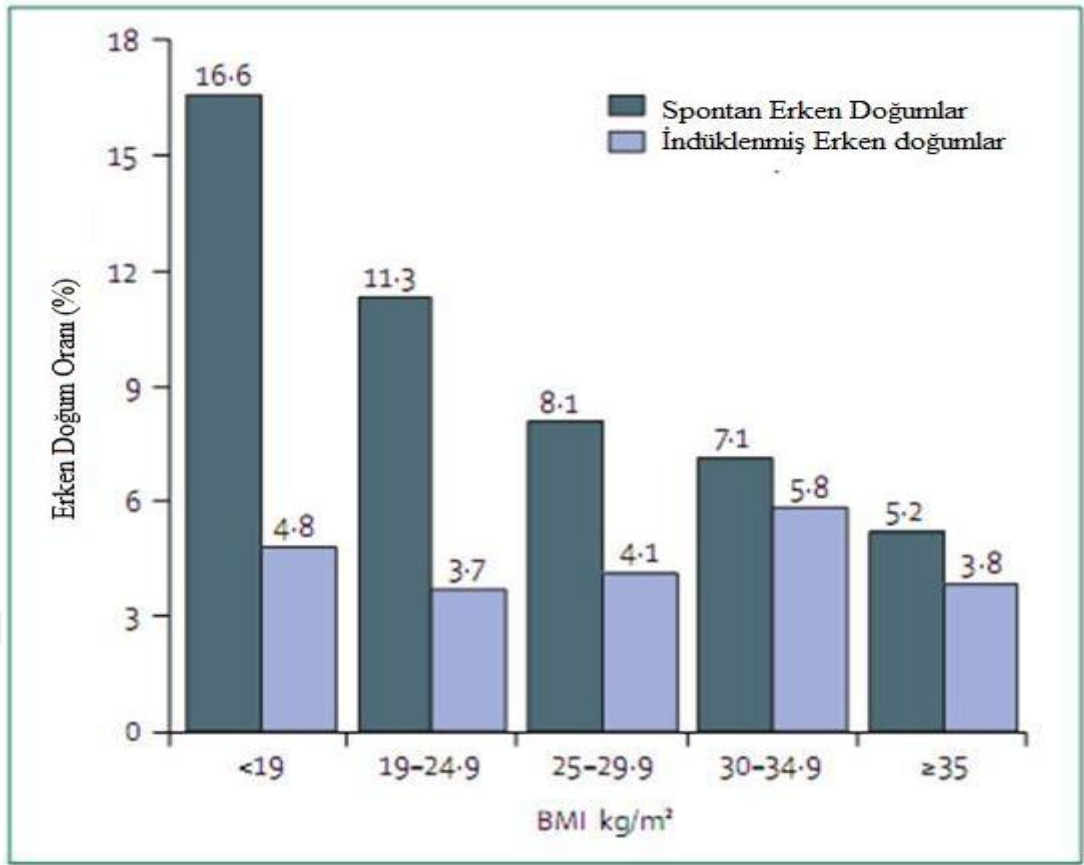
Seyrek olarak araştırılmış ancak önemli olduğu düşünülen bir diğer faktör de annedeki psikolojik strestir. Hedegard ve arkadaşları psikolojik stresin ölçütleri hakkında prospektif bir takip çalışması gerçekleştirmişler. Gebeliğin 30. haftasındaki psikolojik stres ile 37. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumlar arasında doğrudan bir bağlantı kurulabilmiştir(21).

Depresif semptomları olan gebelerde de erken doğum riski artmıştır. Depresyonda sigara kullanımının artması, ilaç ve alkol kullanımı erken doğumu artıran nedenler olabilir. Depresyonda erken doğum mekanizmaları tam bilinmemekle beraber depresif mood ile natural killer hücrelerinin aktivitesi azalır. Bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinler ve reseptörleri artar. Erken doğum ile depresyon arasındaki ilişkiyi bu inflamasyon açıklayabilir(22).

3.3 Maternal Beslenme, Vitamin ve Mineral Eksiklikleri

Gebelik sırasında beslenme durumu body-mass index (BMI)'i ile değerlendirilebilir. Gebelikte düşük BMI artmış spontan erken doğum ile birliktelik göstermekte iken, obezite koruyucu gibi görülmektedir(şekil 4)(23). “Maternal obezite olasılıkla nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalileri artırır ve bu infantlar olasılıkla erken doğarlar, preeklampsi ve diyabet maternal obezite ile sık birliktelik gösterir ve bunlarda da erken doğum olasılığı yüksektir(28)” şeklinde farklı görüşler de mevcuttur.

Demir, folat ve çinko eksikliği de erken doğum sebepleri arasında gösterilmektedir(24,25). Maternal beslenme durumu farklı mekanizmalarla erken doğuma sebep olabilir. Maternal zayıflık arttıkça kan akımı azalır ve uterin kan akımı da azalır(26). Ek olarak zayıflamayla birlikte vitamin ve mineraller azalır, bunların düşük konsantrasyonları ile birlikte azalan kan akımı maternal enfeksiyonları artırır(26,27).



Şekil 4 : BMI arttıkça özellikle spontan erken doğumlar azalmaktadır(23).

Marti-Carjaval ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üçüncü trimesterde maternal folat eksikliğinin erken eylem ve doğum riskini arttırdığını bildirmişlerdir(29). Vahratian ve arkadaşları gebeliğin başından itibaren multivitamin kullananlarda kullanmayanlara göre preterm doğum riskinin azaldığını bildirmişlerdir(30).

Villar ve Repke 1990 yılında yaptıkları çalışmada günde 2 gram kalsiyum desteğinin preterm gebelik ve düşük doğum ağırlığı insidansını azalttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında 2 gram kalsiyum/gün ve 450 mg magnezyum/gün verilen grupta erken doğum oranının % 21.1'den % 7.4'e indiğini gözlemlemişlerdir. Düşük doğum tartılı yenidoğan oranı ise % 21.1'den % 9.6'ya azaldığını gözlemlemişlerdir.

Aynı çalışmada kalsiyum desteğinin prematür uterin kontraktiletiyi azalttığı ifade edilmiştir. Erken doğum riski olan gebelerde magnezyum ve total kalsiyum değerinin düşük olduğunu izlemişler ve bunun prematür uterin kontraktibilite ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir(31).

3.4 Maternal Yaş, Parite ve Obstetrik Öykü

Erken doğum öyküsü olan gebelerde erken doğum riski daha fazladır. Önceki erken doğumların sayısı artııkça risk katlanarak artar. İlerleyici veya tekrar eden enfeksiyonlar, tekrar eden erken doğumları açıklayabilir. Erken doğuma götüren diyabet, hipertansiyon veya obezite gibi sebepler, tekrarlayan doğumlara da sebep olabilir(32). Ayrıca iki hamilelik arası süre 6 aydan daha kısa ise ikinci gebelikte erken doğum riski belirgin olarak artmıştır(33). Bu artışın sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte uterusun eski normal durumuna geçmesi zaman almaktadır. Aynı zamanda kısa aralıklı gebeliklerde vitamin, mineral ve esansiyel aminoasitlerin azalması sonucu oluşan maternal deplesyonda -tükenmişlik- erken doğum riski artmaktadır.

40 yaşın üstünde ve 20 yaşın altındaki gebelerde erken doğum riskinin arttığı gözlenmiştir(34). Stevens-Simon C. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gebeleri erken ve geç adolesan olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. 16 yaş altındaki grup erken adolesan ve 16 yaş üzerindeki grup geç adolesan olarak tanımlanmıştır. Ortalama olarak 23. gebelik haftasında 46 gebede transvajinal sonografi kullanılarak servikal uzunluk ölçülmüştür. 18 erken adolesanın, 28 geç adolesan gruba göre anlamlı olarak daha kısa servikse sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada, erken adolesanlarda servikal uzunluk yaklaşık olarak 25 mm veya daha kısa olarak ölçülmüş, servikal uzunluğun 25 mm veya altında olmasının, erken doğum için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Serviksi kısa olan genç grupta, erken doğum eylemi geç adolesan gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır(35).

3.5 Genetik Faktörler

Yıllar boyunca, erken doğumun bazı ailelerde süregelen bir durum olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem ve erken doğumun tekrarlayıcı tabiatıyla birlikte ırklar arasındaki değişik prevalans, erken doğum için bir genetik sebebin akla gelmesini sağlamıştır(36).

3.6 Gebeliğin Özelliği ve Ek Maternal Problemler

Çoğul gebelikler tüm gebelerin % 2-3'ünü oluşturur ve erken doğum için kesin risk faktörlerindendir. Tüm erken doğumların % 15-20'sini oluştururlar ve ikizlerin yaklaşık % 60'ı erken doğar. Üçüz ve daha üstü çoğul gebeliklerin hemen hemen hepsi erken doğumla sonuçlanır. Uterusun aşırı gerilmesi kontraksiyonlara ve PPMR'ye sebep olur. Bu da spontan erken doğum oranını artırır(37).

Vajinal kanamaya sebep olan abruptio plasenta ve plasenta previa yüksek riskli erken doğumla ilişkilidir. Ayrıca birinci ve ikinci trimesterdeki, abruptio plasenta ve plasenta previa ile ilintili olmayan vajinal kanamalar da erken doğum olasılığını arttırlar(38).

Polihidramnios veya oligohidramnios da PPMR ve erken doğum ile ilişkilidir. İkinci ve üçüncü trimesterdeki maternal abdominal cerrahi de uterin kontraksiyonları uyarak erken doğuma sebep olabilir.

Tiroid hastalıkları, astım, diyabet ve hipertansiyon gibi maternal medikal problemler erken doğuma sebep olabilir. Daha önceden yapılan servikal LEEP konizasyon ve uterusu ait anomalilerde de erken doğum ihtimali artar(39).

3.7 Koryoamniyonik Enfeksiyonlar

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan koryoamniyonik enfeksiyonlar membran rüptürü ve/veya erken doğumun açıklanamayan olgularına olası bir açıklama olarak karşımıza çıkmaktadır. Subklinik amniyon sıvısı enfeksiyonları erken doğumun bir nedenidir. Örneğin, patojen bakteriler herhangi aşık klinik enfeksiyon bulgusu olmayan ve membranları intakt olan erken travaydaki kadınların yaklaşık % 20'sinin transabdominal amniyosentez materyallerinde görülmüştür(40).

İntrauterin enfeksiyonlar doğal immün sistemi uyarak erken doğuma sebep olur. Mikroorganizmalar algılayıcı reseptörler tarafından fark edilir. Memelilerde toll-like reseptörler ailesinin yaklaşık on farklı alt tipi mevcut olup bu reseptör ailesi mikroorganizmaların fark edilmesine olanak tanır. Mikroorganizmalar algılanınca interlökin-8, interlökin-1 β ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar kemokin ve sitokinler salgılanır. Mikrobiyal endotoksinler ve proinflamatuvar

sitokinler, prostoglandinler ve diğer inflamatuvar mediatörleri stimule ederler. Prostoglandinler uterin kontraksiyonları uyarırlar ve ekstrasellüler matrix degradasyonuna neden olarak PPMR'ye yol açarlar(41,42).

Mikrobiyolojik çalışmalar, erken doğumların % 25-40'ının intrauterin enfeksiyonlardan kaynaklandığını ileri sürdüler(40). Konvansiyonel kültür teknikleriyle intrauterin enfeksiyonları tam olarak tespit etmek zor olduğundan enfeksiyona atfedilen % 25-40'luk değerin daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir(43).

Birçok araştırmacı moleküler mikrobiyolojik teknikleri kullanarak amniyotik kavitede bakterilerin izine rastlamışlardır. Örneğin PCR yöntemiyle Ureoplasma Urealyticum amniyotik sıvıda pozitif tespit edilirken, amniyon sıvı kültüründe üretilmeyebilir. Fakat PCR pozitif, kültür negatif iken gelişen erken doğum oranları, kültürü pozitif olanlarla benzerdir(44).

Özellikle daha erken gebelik haftalarında gerçekleşen erken doğumlar intrauterin enfeksiyonlarla daha fazla ilintilidir. 21-24. gebelik haftalarında gelişen çoğu spontan erken doğumlarda histolojik olarak koryoamniyonit tespit edilmesine rağmen, 35-36. gebelik haftalarında yaklaşık % 10 oranında koryoamniyonit tespit edilmiştir(45,46).

İntrauterin enfeksiyonlar koryon ve amnion ile desidua arasında sınırlı kalabilir, bu bölgeden amniyotik kavite içine ve fetusa ulaşabilir(41,42). Amniyotik kavite bakteriler yönünden sterildir fakat membranlardaki mikroorganizmaların önemi tam olarak açıklanamamıştır. Sancıları olmayan, membranları sağlam olan sezeryan doğumların koryoamniyon kültürlerinin % 15'inde pozitif bakteri kültürleri tespit edilmiştir(41).

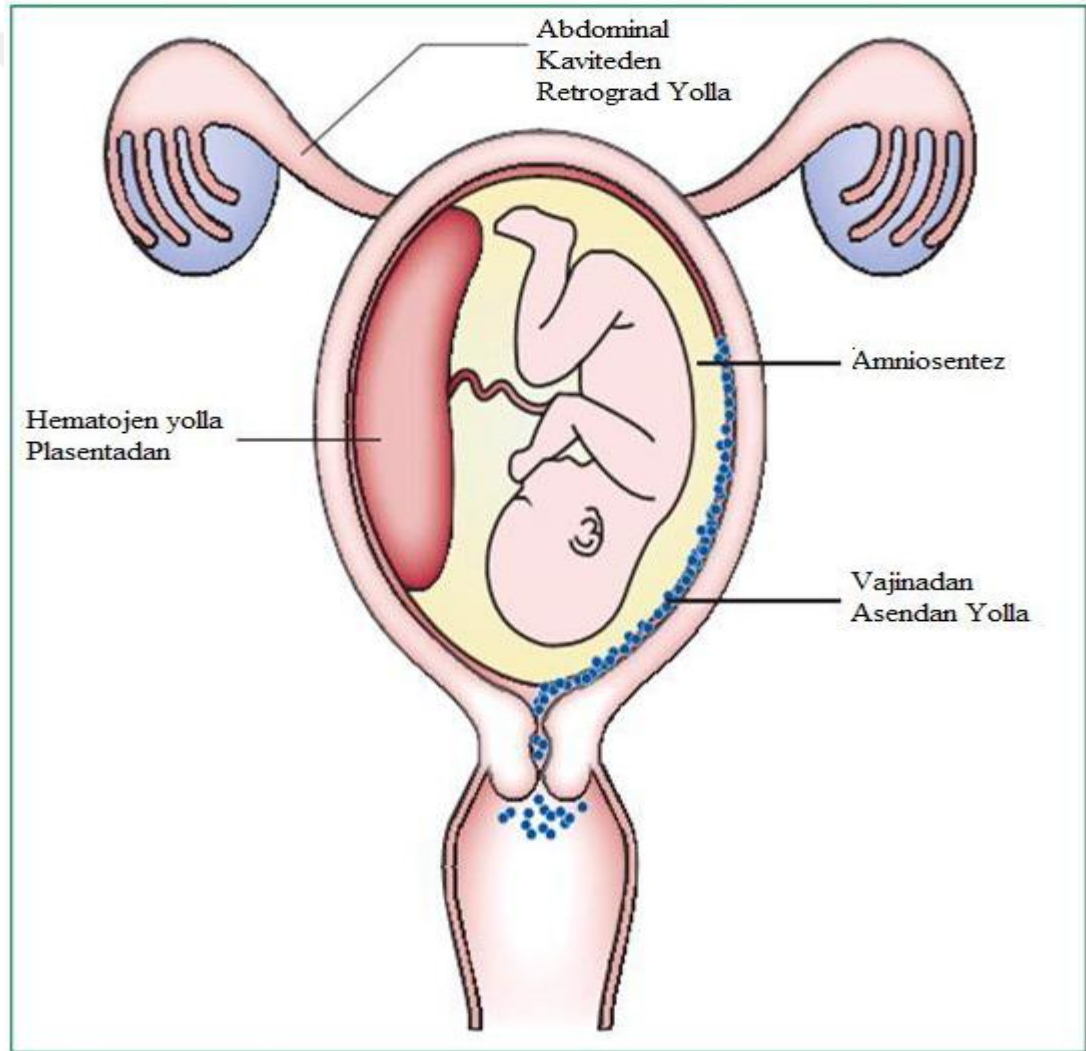
İn-situ hibridizasyon yöntemiyle bakteriye spesifik olan 16S rRNA çalışmaları yapılmış ve termde elektif sezeryan yapılan kadınların % 70'inin membranlarında 16S rRNA tespit edilmiştir. Bu bulgular koryoamniyonda bakteri varlığının tek başına inflamatuvar yanıt ve erken doğum için yeterli olmadığını göstermektedir(47). Buna rağmen, membranlardaki bakteriler ve buna bağlı amniyon sıvıdaki inflamatuvar yanıt, (membranları sağlam ve sezeryanla olan erken doğumlarda) % 80 oranında tespit edilmiştir(42).

3.8 Mikroorganizmaların Uterin Kaviteye Ulaşma Yolları

Mikroorganizmalar amniyotik kaviteye:

- Vajina ve serviksten asendan yolla
- Hematojenik yoldan plasentaya ve oradan kaviteye
- İnvaziv işlemler yoluyla (amniyosentez, CVS, kordosentez)
- Fallop tüplerden retrograd yolla

ulaşırlar (şekil 5)(41,48). En yaygın yol vajina ve serviksten asendan yoldur.



Şekil 5 : Mikroorganizmaların uterin kaviteye ulaşma yolları.

Asendan yolla bakterilerin, kaviteye bulaşma ve kolonizasyon zamanı tam olarak bilinmemektedir. Araştırmacılar kolonizasyonun, bazı kadınlarda ikinci trimesterde, bazılarında da hamilelik öncesinde olduğuna inanırlar(49).

İntrauterin enfeksiyonun en ciddi şekli fetal enfeksiyondur. Amniyotik sıvı kültürü pozitif olan kadınların bebeklerinde % 33 oranında fetal bakteriyemi izlenmiştir. Kültürü negatif olanların ise % 4'ünde fetal bakteriyemi izlenmiştir(50). Bir başka çalışmada 32. gebelik haftasından önceki doğumlarda umbilikal kord kültürlerinde % 23 oranında mikoplazmanın pozitif olduğu saptanmıştır(51). Her iki çalışma fetal enfeksiyonun bilinenden çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Amniyotik kavitedeki mikrobiyal invazyon sıklıkla intraamniyotik inflamasyona ve fetal inflamatuvar cevaba neden olur. Fetal inflamatuvar cevap erken doğum ile bağlantılıdır ve uzun dönem handikapı periventriküler lökomalazia, serebral palsi ve kronik akciğer hastalığıdır(52-54).

3.9 Bakteriyel Vajinozis

Bakteriyel vajinozis, vajinanın normal, hidrojen-peroksit üreten laktobasillerden oluşan florasının anaerob bakteriler, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus türleri ve Mycoplasma hominis ile yer değiştirmesini anlatan bir durumdur. Klinik tanı unsurları şunlardır:

- 4.5'ten yüksek vajinal PH
- Vajinal sekresyonlar potasyum hidroksit ile karıştırıldığında amin kokusu
- Basil ile tamamen kaplanmış vajinal epitelyum hücreleri (ipucu hücreleri, clue cell)
- Homojen gri renkli vajinal akıntı

Bakteriyel vajinozis, vajinal sekresyonların gram boyanmasıyla tanınabilir. Tipik olarak bakteriyel vajinozisli bir kadında vajinal sekresyonun Gram boyamasında normal laktobasil dominansının yerine az sayıda lökositin eşlik ettiği karışık bir flora görülür(55).

Bakteriyel vajinozis; erken doğum, PPMR, koryon ve amniyon enfeksiyonu ve amniyon sıvısı enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Hauth ve arkadaşlarının

alışmasında; vajinal PH 5.0'dan büyük olduğunda, 4.7'den küçük olduğu duruma kıyasla spontan erken doğumlar anlamlı derecede artış göstermiştir(56).

3.10 Trichomonas ve Candida Vajiniti

Cotch ve arkadaşları, bakteriyel vajinozisi de içeren pek çok faktöre göre düzeltme yaptıktan sonra, Trichomonas vaginalis'li kadınların düşük doğum tartılı bebek doğurma ihtimallerinin % 30 fazla olduğunu, erken doğum ihtimallerinin de aynı şekilde % 30 fazla olduğunu, perinatal ölüm konusunda ise risklerinin neredeyse iki katına çıktığını bildirmişlerdir(57).

Carey ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, asemptomatik vajinal trichomonaslı 617 kadından, metronidazol tedavisi alanlardan % 19'unun, plasebo alanlardan ise % 11'inin erken doğum yaptıklarını saptanmışlardır. Yazarlar, bu durum için rutin tarama ve tedavinin önerilemeyeceğini belirtmişlerdir(58).

3.11 Klamidya Enfeksiyonu

Klamidya trachomatis en sık görülen cinsel yolla bulaşan bakteridir. Ryan ve arkadaşları pozitif klamidya kültürlerine sahip 1323 gebe kadını eritromisin ile tedavi etmişlerdir. Eritromisin tedavisi ile düşük doğum tartısı ve PPMR anlamlı derecede azalmıştır(59).

Andrews ve arkadaşlarının çalışmasında 24. gebelik haftasında ligaz zincir reaksiyon testiyle tanısı konmuş genitoüriner klamidya enfeksiyonunun spontan erken doğum oranında iki kat artışa yol açtığını saptamışlar(60). İkinci trimesterdeki klamidya enfeksiyonlarını taramak ve tedavisini yapmak erken doğumu önleyebilir. Ancak üçüncü trimesterdeki tarama ve tedavi erken doğum insidansını azaltmayı değil, daha ziyade yeni doğan oftalmia neonatorumu veya pnömonisini azaltmaya yöneliktir.

4. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TANISI

Prematüritenin mortalite ve morbiditesi iyi bilindiğinden erken doğumun tanısı çok önemlidir. Erken doğum eyleminin tanısı, ilerleyici uterus kontraksiyonlarıyla birlikte vajinal tuşede serviksin dilatasyonu ve efasmanındaki artışın gözlenmesiyle konur.

Tanıda klinik muayeneden, görüntüleme yöntemlerine ve biyokimyasal markerlere kadar birçok parametre tek başına veya kombine olarak kullanılmış ve araştırılmıştır. Klinik muayenede, dijital muayene ile Bishop skorlaması yapılır. Serumda ve servikovajinal sekresyonlarda birçok biyokimyasal belirteç çalışılmıştır.

4.1 Klinik Muayene (Digital Muayane)

Klinik muayene ile serviks değerlendirilir. Serviksin kıvamı, pozisyonu, açıklığı, silinmesi ve fetal başın seviyesi değerlendirilir. Bulgular Bishop skorlama sistemi ile not edilir. Bishop skorlama sistemi hem doğum indüksiyonun başarısını öngörmeye hem de tokolizin başarısını öngörmeye yararlı bilgiler sağlar.

Tablo 2 : Bishop Skorlaması

Etken	Puanlama			
	0	1	2	3
Servikal açılma (cm)	0	1-2	3-4	>4
Servikal silinme(%)	0-30	40-50	60-70	>80
Fetal başın seviyesi	-3	-2	-1/0	+1/+2
Serviksin kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	-
Serviksin pozisyonu	Arka	Orta	Ön	-

23-24 haftalık gebelikleri olan yaklaşık 3000 gebe üzerinde yapılan prospektif çalışmada serviksin klinik muayenesinin erken doğumu öngörmedeki yeri

araştırılmıştır(61). Erken doğum oranları % 10.4 bulunmuştur. Yapılan muayenelerde yumuşamış serviks ile beraber Bishop skor > 4 iken erken doğum için anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlara rağmen tekrarlanan digital muayenelerin erken doğumu provoke ettiği gösterilmiştir(62).

Volumenie ve arkadaşları erken doğum tehdidi nedeniyle hospitalize hastalarda erken doğumu belirlemek için serviksin ultrasonografik ve dijital muayenesini karşılaştırmışlardır. Erken doğumu öngörmeye, servikal ultrasonografik değerlendirmenin, dijital muayeneye göre daha iyi sonuçlar vermediği sonucuna varılmıştır(63).

4.2 Servikal Uzunluk Ölçümü (TVUSG ile)

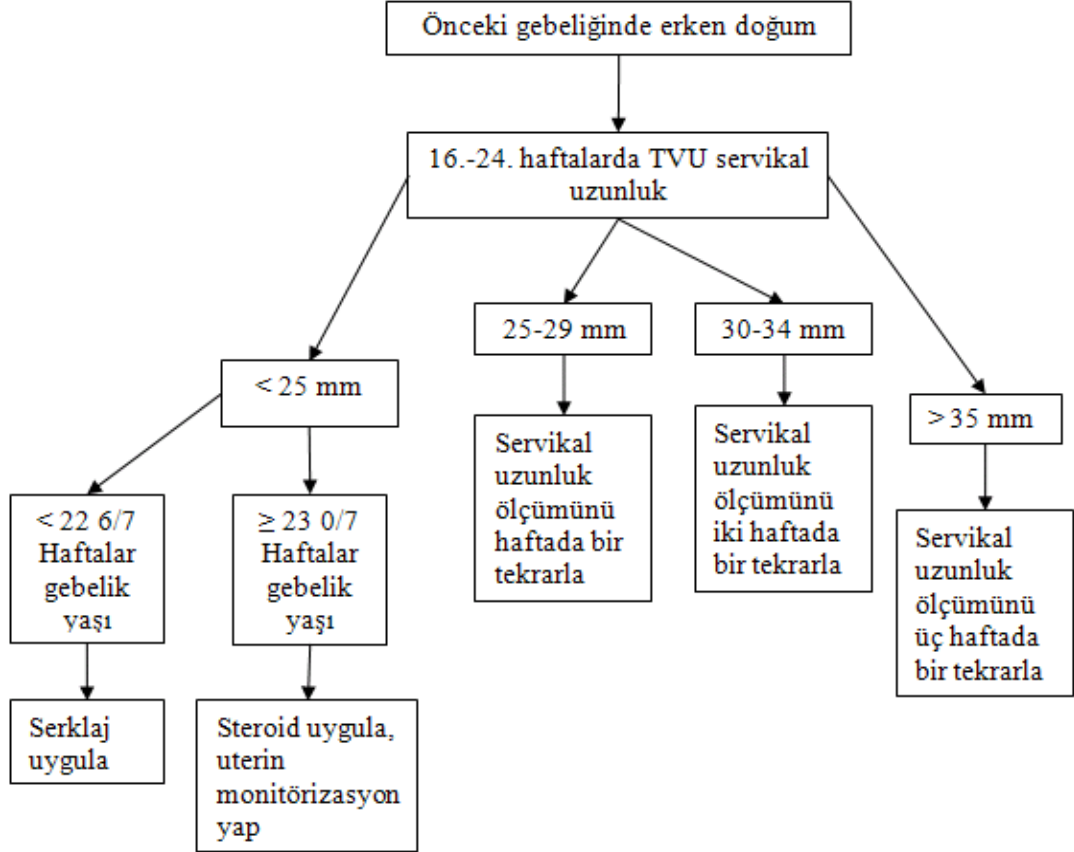
Servikal uzunluk ölçümü yapılırken; önce mesane boşaltılır, aynı planda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın $\frac{3}{4}$ 'ünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapılmalıdır. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçülmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm üç kez yapılmalı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır(64,65).

Zlatnik ve arkadaşları erken doğum için yüksek riskli gebelerde ultrasonografinin yararını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 16-26. gebelik haftasındaki hastaların servikal uzunluklarını önce ultrasonografi ile belirleyip sonra başka bir klinisyen tarafından muayenelerini yaptırmışlardır. Servikal uzunluğu belirlemede ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün, dijital muayeneye göre daha erken bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir(66).

Erken doğum için en önemli risk faktörünün daha önceki doğumunda erken doğum olduğuna yukarıda değinilmişti. Önceki doğumu erken olan gebelerin servikal uzunluk ölçümü takipte çok yararlı bulunmuştur.(Şekil-6). Yüksek riske sahip hastaların 14-18. haftalarındaki servikal uzunluk ölçümleri normal ise erken doğum riski yalnızca % 4 olarak bildirilmiştir(67).

TVUSG ile servikal uzunluk ölçümü çoğul gebeliklerde de erken doğumu öngörmeye başarı ile kullanılmıştır. TVUSG ile ölçülen servikal uzunluk erken

doğumu göstermede düşük sensitiviteye sahipken, yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. 28. gebelik haftasından önce, 2 cm'den kısa ölçülen servikal uzunluk erken doğumu göstermede % 100 pozitif prediktif değere sahiptir(68). Benzer şekilde 24. gebelik haftasında 2,5 cm'den kısa servikal uzunluğun erken doğumu göstermede güçlü bir prediktif değeri vardır(69).

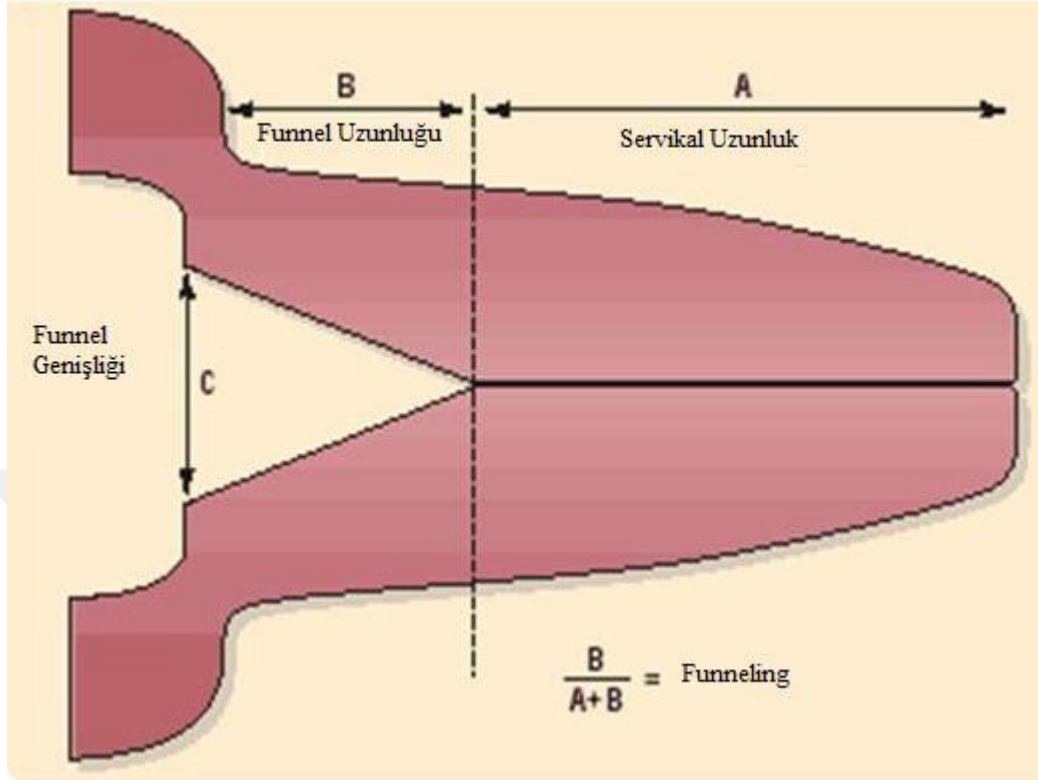


Şekil 6 : Bir önceki doğumu erken olan gebelerin TVUSG ile servikal uzunluk ölçümlerinin algoritması(121).

TVUSG ile servikal hacim ölçümü de yapılabilmektedir. Rozenberg ve arkadaşları, üç boyutlu ultrasonografi ile serviks hacminin $<20 \text{ mm}^3$ saptandığında preterm doğumu belirlemede pozitif prediktif değerinin, servikal uzunluğa göre artmış olduğunu göstermişlerdir(70).

Servikal hunileşme (funnelling), erken doğum eyleminin tanısı açısından anlamlı olabilecek diğer bir TVUSG bulgusudur. İnternal os enine çapı 5 mm veya üzerinde iken hunileşmeyi pozitif kabul eden bir çalışmada, hunileşme servikal uzunluğunun 30 mm'nin üzerinde olduğu olguların % 1'inde, 16-30 mm arasındaki olguların

%25'inde, 15 mm altındaki ölçümlerin %98'inde tespit edilmiştir. Hunileşme saptandığında preterm doğum hızının 10 kat arttığı gösterilmiştir(71).



Şekil 7 : Servikal funneling yüzdesinin hesaplanması

Funneling oranının % 25' in üstünde olması artmış erken doğum insidansını gösterir. Servikal uzunluk 25 mm' nin üzerinde ise funneling varlığının erken doğumu göstermedeki rolü bilinmemektedir(72).

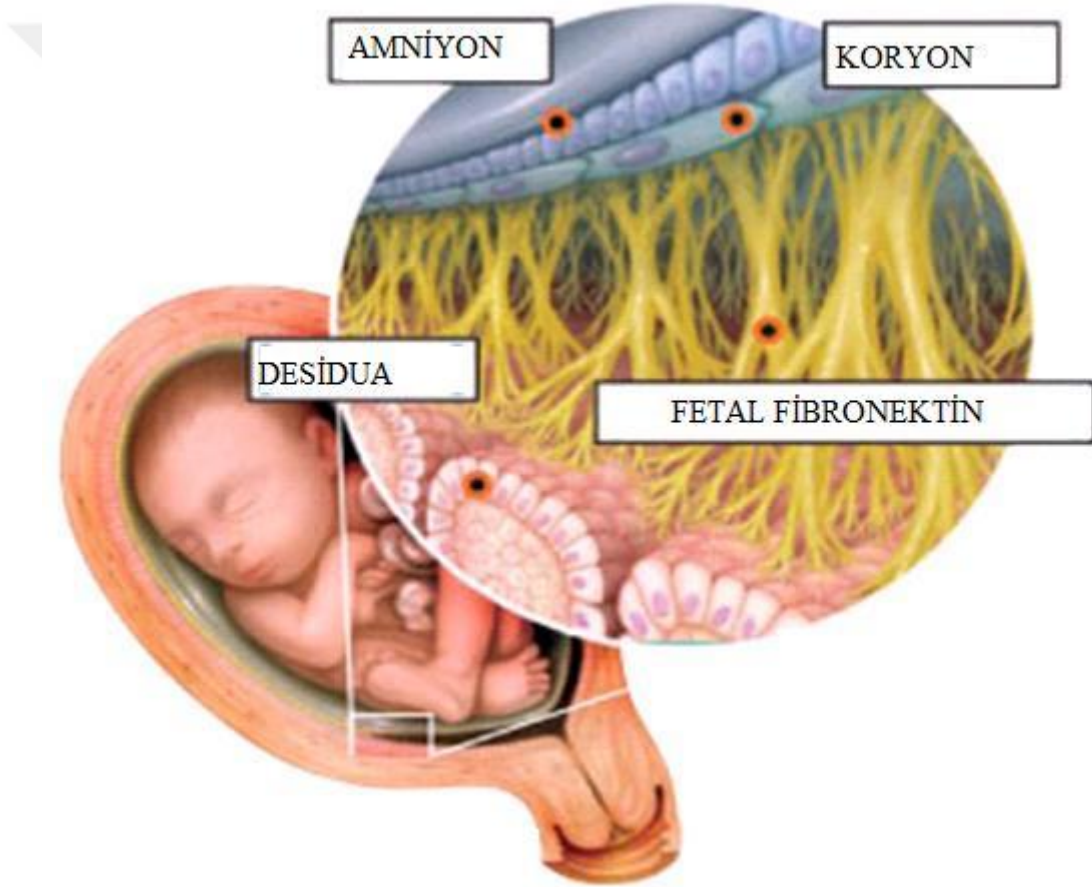
4.3 MR İle Görüntüleme

Teorik olarak serviksin MR ile daha iyi değerlendirilmesi gerekir. Servikal uzunluk, servikal stromanın sinyal yoğunluğu, serviksin relaksasyon indeksi, açıları ve çapları MR ile değerlendirilebilir ve bu ölçümler objektiftir ve kişiye bağlı değildir(73,74). Gebeliğin son haftalarında servikal dokuda hidrasyon oranı artar ve bu artış MR' de servikal stromada sinyal yoğunluğu artışı olarak izlenir(75). Gebelikte MR ile ilişkili bir risk izlenmemiştir. Hem gebeyi radyasyona maruz bırakmamak için hem de diğer yöntemlerin yetersiz olduğu durumlarda MR tercih edilebilir. Günümüzde erken doğumu tespit etmek için MR' in kullanımı ile ilgili yeterli ve kesin delil olmamakla birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(76).

4.4 Servikovajinal Sıvıda Fetal Fibronektin Ölçümü

Fibronektin yüksek moleküler ağırlıklı (yaklaşık 440 kDa) ekstraselüler matriks glikoproteini olup integrin adı verilen membran boyunca dağılmış reseptör proteinlerine bağlıdır. İntegrinlere ek olarak ekstraselüler matriks komponenti olan kollejen, fibrin, heparan sülfat ve proteoglikanları bağlar. Fibronektin sülfat bağıyla bağlı 2 monomerden oluşan bir dimerdir. Fibronektin tek bir genden üretilir fakat pre-mRNA' sının farklı bağlanma biçimleriyle birçok izoformu oluşur(77).

Fibronektin hücre adezyonu, büyüme, migrasyon, diferansiyasyon, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişimde rol oynar(78).



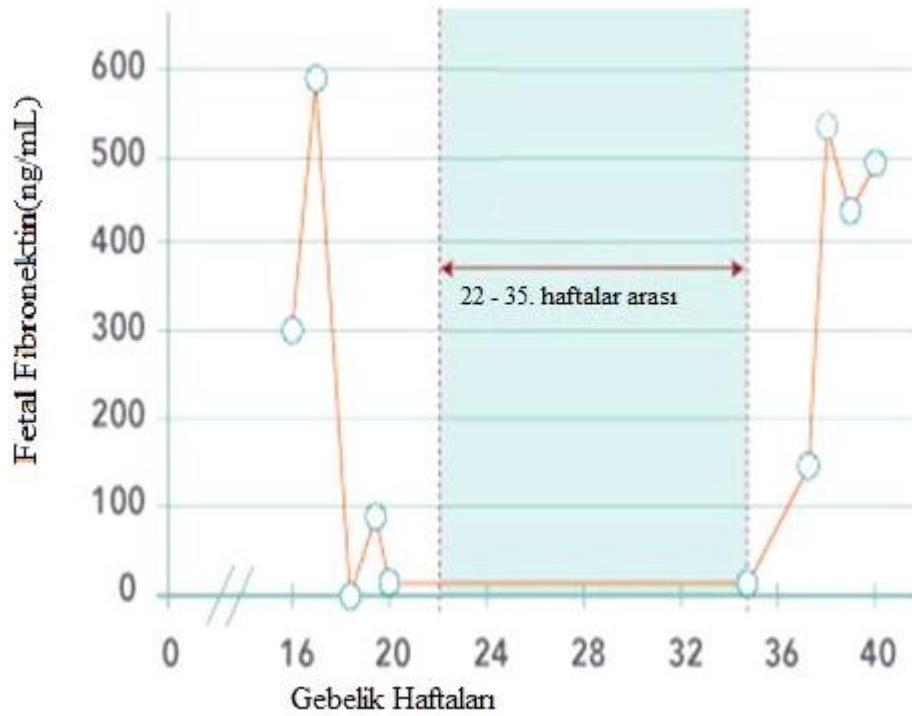
Şekil 8 : Fibronektin desidua ile amniyon arasında bulunur ve amniyonun desiduya yapışmasını sağlar(119).

Fetal fibronektin erken doğumda iki mekanizmayla servikovajinal sekresyonlarda bulunabilir.

- Uterus alt segmentinde koryonun desiduadan ayrılması sırasında salınabilir.
- Koryonun kronik inflamasyonuna cevap olarak servikal kanala salınabilir.

Birçok araştırmacı fetal fibronektin pozitifliği ile bakteriyel vajinozis arasında bağlantı olduğunu saptamışlardır(78). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sadece sigara içenlerde fetal fibronektin pozitifliği ve bakteriyel vajinozis arasında ilişki saptanmıştır(79).

Fetal fibronektin 20. gebelik haftasından önce servikovajinal sekresyonlarda sıklıkla bulunur. Normal gebelikte 22.-35. haftalarda servikovajinal sıvıda fibronektin bulunmamalıdır.(şekil-9). Bunun, fetal membranla desidua arasında komplet bir füzyonun olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat kantitatif fetal fibronektin değerleri ölçülen bir çalışmada 13.-20. haftalar arasındaki gebeliklerde poiztif tespit edilen fibronektin değerlerinin erken doğum riskini gösterdiği ortaya konmuştur(80).



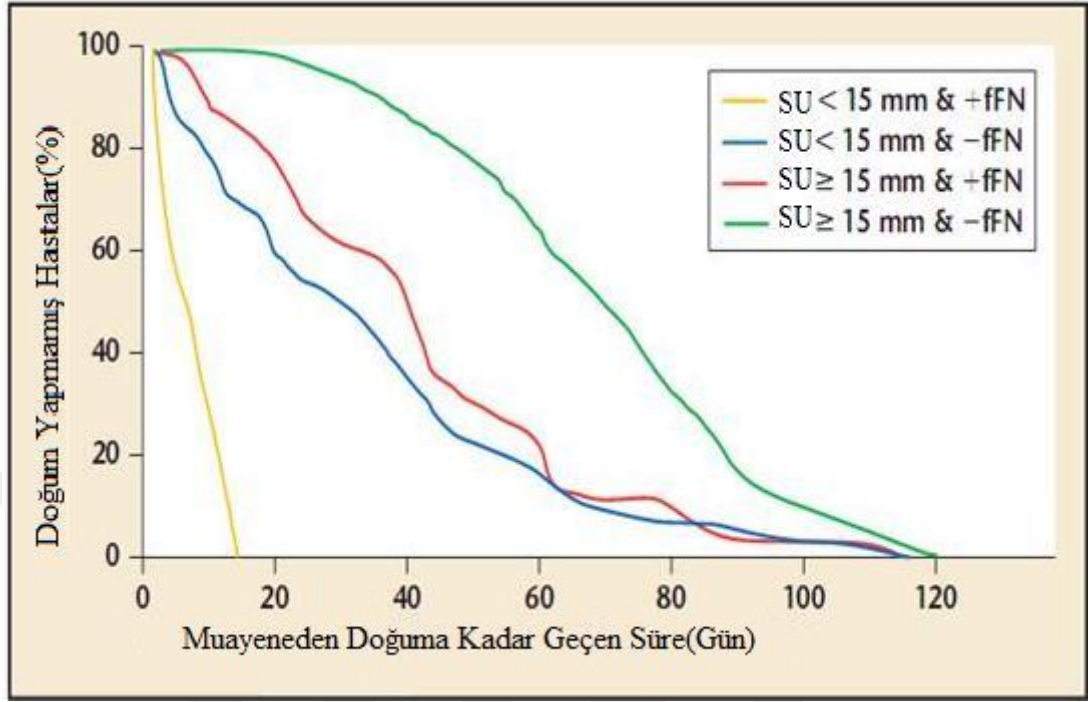
Şekil 9 : Normal gebelikte haftalara göre fibronektinin seviyesi(119).

Erken doğum belirtisi gösteren hastaların (uterus kontraksiyonları) % 50'si hiçbir müdahale (tokoliz) yapılmazsa bile termde doğururlar. Erken doğumun morbiditesi ve mortalitesi bilindiğinden, bu belirtiler hasta ve hekimde kaygıya yol açmaktadır. Magnezyum sülfat, terbutalin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi tokolitik maddeler doğumu 48-72 saat arasında geciktirebilmelerine rağmen yan etki potansiyelleri de vardır. Kortikosteroidler uygulandıktan itibaren en etkin süreleri ilk 6 gündür. Bu nedenle erken doğum belirtisi gösterip 7 gün içerisinde doğum yapma olasılığı olan hastaların belirlenmesi son derece önemlidir. Tedaviler, gerçekten erken doğum tehdidi olan gebelere uygulanmalıdır.

Fetal fibronektinin bu durumda oldukça kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Iams ve arkadaşları gestasyonun 24-34. haftalar arasında 3 cm' den az servikal dilatasyon ve erken doğum belirtileri olan 192 hastayı incelediler. Fetal fibronektini negatif olan 147 hastadan sadece 1 tanesi 7 gün içinde doğurdu. Bu da fetal fibronektinin negatif prediktif değerinin % 99,5 olduğunu gösterdi. Fetal fibronektin ile ilk 7 gün içerisinde doğum tahmininde; % 93'lük sensitivite, % 82'lik spesifite, % 29'luk pozitif prediktif değere sahip olup bu değerlerin uterin kontraksiyonlardan ve servikal dilatasyondan daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir(81). Bu bulgular daha sonra Peaceman ve arkadaşları tarafından doğrulandı. Peaceman ve arkadaşları erken doğum tehdidi olan 763 hastayı değerlendirdiler. Fetal fibronektin negatif olduğunda oldukça bilgilendiriciydi. 7 gün, 14 gün ve gestasyonun 37. Haftasından önceki negatif prediktif değerleri sırasıyla % 99.5, % 99.2, % 84.5 idi(82). Daha sonra meta analizler negatif fetal fibronektinin 7-10 gün içerisinde doğumu kuşkulu olan hastaların belirlenmesindeki gücünü kanıtlamaya devam etti. Fetal fibronektin değeri negatif olan hastalara kortikosteroid tedavisi gerekmemiş ve tokolize ihtiyaç duyulmamıştır(83,84). Bu çalışmalarda dikkat edilmelidir ki fetal fibronektinin pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri kadar iyi değildir ve tipik değer aralığı % 20-50 arasındadır. Bu nedenle negatif fibronektin hastanın 7-10 gün içerisinde doğum yapmayacağı güvencesini verirken, kayda değer sayıda fetal fibronektin pozitif hasta ise tam zamanında veya terme çok yakın doğum yapabilecektir.

Gomez ve arkadaşları fetal fibronektin sonuçlarını 22-35. haftaları arasında erken doğum belirtileri gösteren hastaların serviks uzunlukları ile kombine kullandılar. Her iki yöntemin birlikte kullanılmasının diagnostik performansı artırdığını ortaya

koydular(85). 15 mm'den kısa serviks uzunluğu ve pozitif fetal fibronektin gösteren hastaların % 75'i (12/16'sı) 7 gün içerisinde doğum yaptılar(şekil 10).

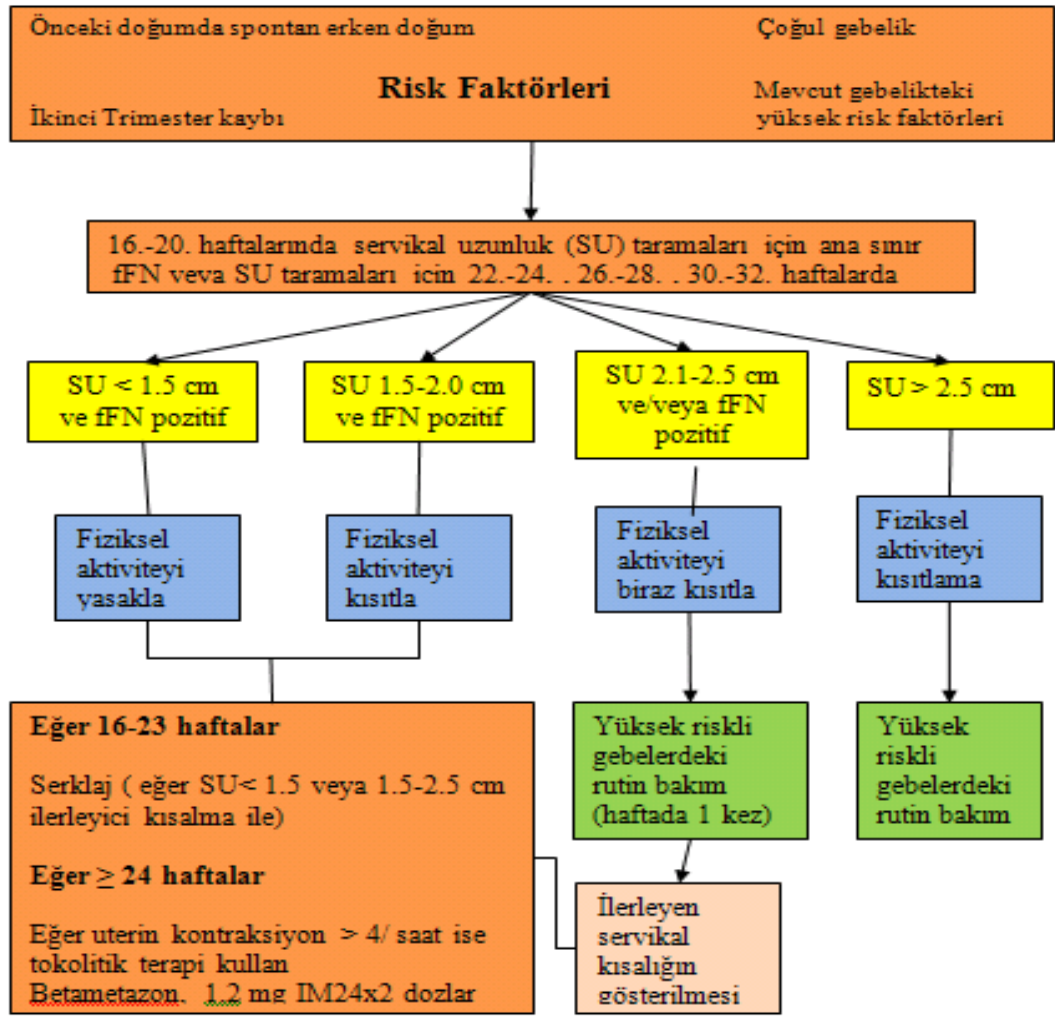


Şekil 10 : Servikal uzunluk ile birlikte fibronektinin erken doğumu öngörmedeki prediktif değeri(9). (SU: Servikal uzunluk, fFN: Fetal fibronektin)

Goldenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir çok değişken analiz edildi ve iki önemli sonuca varıldı; (a) en doğru tahmini elde etmek için uygun hedef popülasyon, yüksek riskli gebelerdir (yani erken doğum hikayesi olanlar), (b) en doğru tahmin parametreleri fetal fibronektin ve serviks boyudur(86).

Leitich ve Kaider yaptıkları meta analizde 40 ayrı çalışma ve 10.000'den fazla hastayı değerlendirdiler. Seri fetal fibronektin ölçümlerinin, asemptomatik yüksek erken doğum riskli gebelerde, tek ölçüme göre sensitivitesi % 23'ten % 92'ye yükselmiştir(87).

Daniel ve arkadaşları semptomatik ve asemptomatik riskli gebelerde bir yönetim algoritması önerdiler(88), (Şekil-11).



Şekil 11 : Riskli gebeliklerde yönetim algoritması(88)

Bu önerilen algoritmaya göre semptomatik hastalarda;

Burada önerilen algoritma 3 cm'den az servikal açıklığı olan gebelerle ilgilidir. 24-34. haftalar arasında erken doğum belirtileri olan gebelerde dikkatli bir anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, fetal fibronektin örneği içeren test (fetal fibronektin örneği ilişkiden 24 saat sonra veya daha sonraki muayenelerde digital muayeneden önce alınmalıdır.) yapılmalı ve servikal uzunluk ölçülmelidir. Eğer serviks boyu 30 mm'den büyük ve/veya fetal fibronektin sonucu negatif ise hastaya doğumun yakında olmayacağı güvencesi verilebilir ve hasta hastaneye yatırılmaksızın takip edilebilir. Serviks boyu 15-30 mm arasında ise fetal fibronektin değerine göre hareket edilir ve fetal fibronektin değeri negatif ise hastaneye yatırılmaksızın takip edilebilir. Fetal fibronektin değeri pozitif ve/veya serviks boyu 15 mm'den kısa ise bu hastalar ek müdahaleler için yakın gözlem ve inceleme altına

alınmalıdır. Gestasyonal yaşa bağlı olarak bu hastalara kortikosteroid verilmesi, üçüncül bir bakım merkezine transferi ve tokolitik tedavi hastanın kliniğine göre bireysel olarak uygulanmalıdır.

Asemptomatik, yüksek riskli (önceden spontan erken doğum veya ikinci trimester kaybı) hastalar için önerilen algoritma:

Bu hastalara 16. gebelik haftasından başlayarak 16-20. haftalar arası, haftada bir kez 250 mg 17-hidroksiprogesteron yapılmalıdır. Bu hastalar erken doğum belirtileri (sancı, pelvik basınç, vajinal kanama ve vajinal akıntıda değişiklik) konusunda eğitilmelidir. 16-20. haftalar arasında serviks boyu ölçülmeli, 25 mm'nin üzerinde ise muayene iki haftada bir yapılmalıdır. 22. haftadan itibaren iki haftada bir fibronektin değeri bakılmalıdır ve negatif fibronektin değerleri endişeleri giderir.

Eğer servikal kısalma varsa (serviks boyu 15 mm'nin altında ise veya progresif olarak kısalıp 25 mm'nin altına düştüyse) müdahale kararı için fetal fibronektin bakılmalıdır. Fetal fibronektin pozitif ise uygun tedavi yapılmalıdır. Gestasyonun 24. haftadan önceki döneminde bu hastalarda serklaj düşünülmelidir. Serklaj yapılanlarda 35. haftadan önceki spontan erken doğum riskinde % 40'lık bir düşüş görülmüştür. Bu hastalarda vajinal progesteron terapisi de düşünülebilir(89,90).

Sonuç olarak yukarıdaki yönetim algoritmalarının devam eden çalışmalar doğrultusunda modifiye edilmesi beklenmektedir.

4.5 Servikovajinal Sıvıda Prolaktin Ölçümü

Normalde maternal kanda, fetal kanda ve amniotik sıvıda prolaktin mevcuttur. Maternal prolaktin, maternal hipofiz tarafından, fetal prolaktin ise fetal hipofiz bezi tarafından üretilir. Buna karşın amniotik sıvıdaki prolaktin, desidua ve myometriyum tarafından üretilir.

Gebeliğin erken dönemlerinde amniotik sıvı ve maternal prolaktin seviyeleri paralel seyrederken 10. gebelik haftasından itibaren amniotik sıvı konsantrasyonu artmaya başlar ve 20. gebelik haftasında pik seviyeye ulaşır. 20. haftadan gebeliğin sonuna kadar giderek düşer (91).

I. Phocas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada EMR'nin ekarte edildiği vakalarda vajina prolaktin seviyesi 5 ng/mL bulunmuş iken, aynı hastalarda kan seviyesi 49-220 ng/mL olarak tespit edilmiştir. EMR tanısı almış vakalarda vajina prolaktin seviyesinin maternal kan seviyesinden 2-10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Vajina sıvısında mekonyum varlığı, kanama, vajinal akıntı test sonuçlarını etkilemez (92).

T. Güvenal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada servikovajinal sıvıda prolaktin değerleri ölçülmüş ve 1.8 ng/mL'nin üzerindeki değerlerin erken doğumla ilintili olduğunu göstermişlerdir(116).

4.6 İnterlökin-6

Subklinik intraamniyotik enfeksiyonlar erken doğumu başlatabilir. Enfeksiyonlar sitokin üretimini, prostoglandin sentez ve salınımını tetikler, servikal olgunlaşmayı sağlar ve uterin kontraksiyonları başlatır. Amniyotik sıvıdaki interlökin-6 artışının, erken doğumu gösterdiğine dair çalışmalar yapılmıştır(94).

4.7 Serum CRH (Kortikotropin-releasing Hormon)

Son yıllarda serumda artan CRH değerlerinin, erken doğumu gösterdiğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Geniş prospektif bir çalışmada 15-20. gebelik haftalarında 1047 gebedeki CRH değerlerine bakılmış ve 34 haftadan önceki erken doğumları öngörmede anlamlı bulunmuştur(95). CRH yüksekliği erken doğumun mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olabilir. Bazı araştırmacılar, maternal stres veya fetal-maternal inflamasyon gibi erken doğuma sebep olan faktörlerin CRH yüksekliğiyle bağlantılı olduğunu rapor etmişlerdir. CRH'nin rutin kullanıma girmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. ERKEN DOĞUM EYLEMİNİN TEDAVİSİ

5.1 Yatak istirahati

Faydası tam olarak kanıtlanmamış olsa da, uterin aktivitede azalma yaptığı için rutin olarak önerilir(96,97).

5.2 Sedasyon

Sedatif ve narkotiklerin tokolizde yararına ilişkin veri çok azdır. Ancak yine de preterm eylemdeki gebelerde sıklıkla varolan korku ve kaygıyı gidermede yararlıdır. 6 saat ara ile 100 mg fenobarbital oral veya İ.M. verilebilir. Yakında doğum yapması olası gebelere, yenidoğanda solunum depresyonu yapabileceği için verilmemelidir(98,99).

5.3 Hidrasyon

Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Uterin kan akımını artırır, desidual lizozomları stabilize eder, prostaglandin yapımını azaltır.

ADH ve oksitosin salınımını azaltır. Genel uygulamada 500 ml Ringer Laktat veya %5 Dextroz, 60 dakika içinde verilir. İzleyerek, kontraksiyonlar durana kadar saatte 150 mL ile devam edilir. Uterin kontraksiyonlar durursa ve servikal değişiklik saptanmıyorsa hasta izleme alınır(99,100). Erken doğum eylemi tedavisinde veya yalancı ile gerçek erken doğum eylemini ayırt etmede rutin olarak önerilmemelidir. Tokoliz öncesi sıvı yüklenmesi, ayrıca pulmoner ödem riskini artırır. Çoğul gebeliklerde de önerilmemelidir(99).

5.4 Tokoliz

Tokolitik ilaçlar kortikosteroidlerin etkisini gösterecek kadar erken doğumu geciktirse de, erken doğum riskini azaltmaz. Erken doğumun etyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlı olduğundan, erken doğum sıklığındaki azalma yetersizdir(101). Yine de erken doğum eylemini doğru tanımak ve hastaya göre seçilecek en uygun tedaviyi bulmak gerekir.

Erken doğum eylemi tanısı konduktan sonra, tokolitik tedaviye başlamadan önce hasta tekrar değerlendirilmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidramnios, nonreaktif nonstress test sonucu, pozitif kontraksiyon stres test sonucu, Doppler muayenesinde umbilikal kan akımında diastolik akım yokluğu, tekrarlayan değişken deselerasyonlar ve vajinal kanama gibi durumlarda tokolitik tedavi kararı verirken çok dikkatli davranmak gerekir.

5.4.1 Tokoliz İçin Kontrendikasyonlar

Maternal Hastalıklar

- Şiddetli hipertansif hastalık
- Pulmoner veya kardiyak hastalık
- Sebebi bilinmeyen kanama
- Hipertiroidi

Fetal Hastalıklar

- Ölü fetus
- Fetal distres
- Fetal intrauterin enfeksiyon
- Koryoamnionit
- Bebeğin tahmini ağırlığı 2500 gr'dan fazla
- Servikal açıklık 4 cm' den fazla ve silinme % 80' den fazla
- Gestasyonel yaş 36. haftadan büyük
- Dekolman plasenta
- Eritroblastozis fetalis
- Hayatla bağdaşmayan fetal anomali
- Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios
- Şiddetli intrauterin gelişme geriliği

5.4.2 Tokolitik Ajanlar

5.4.2.1 Beta Mimetikler

İki tip beta-mimetik reseptör vardır. β -1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir ve glikojen yıkımını uyarırlar. β -2 reseptörler ise bronşlar, kan damarları ve uterustaki düz kaslarda gevşemeye sebep olur. β -mimetik ilaçlar myometriyal hücrelerde siklik adenosin monofosfat konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olurlar. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve myometriyal hücrelerin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur.

Bu ilaçlar β -1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesi ile koreledir, dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılır. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır. Bu ilaçların kullanımı dozla ilgili major kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış, diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki bu da diabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırılamadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir(102).

Yapılan 11 randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin erken doğum eyleminde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme betamimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur(103).

En sık kullanılan beta-mimetik ritodrin'dir. İntravenöz (İV) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana

kadar veya yan etkiler oluşana kadar doz arttırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infüzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir. Güleş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, İV tokolitik tedavi sonrası oral ritodrin alan ve almayan gruplar arasında doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan preterm eylem, yenidoğan ağırlığı, neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(104).

5.4.2.2 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Myometriyal hücre membranındaki kalsiyum kanallarından kalsiyum akımını inhibe ederek etki ederler. İntrasellüler kalsiyum azalması myometriyal kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir(105). Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle beta-mimetikler terkedilerek nifedipin tercih edilmektedir(106). Ancak erken doğum tehdidi sonrası idame tedavide, nifedipin kullanıldığında erken doğum insidansında tedavi görmeyen hastalara göre fark bulunamamıştır(107).

5.4.2.3 Magnezyum Sülfat

Beta-mimetiklerin kontrendike veya toksik olduğu durumlarda kullanılır. Düz kas duvarındaki kalsiyum ile kompetitif etkileşime girerek uterus kontraksiyonlarının gücünü ve frekansını azaltır. Yan etkileri respiratuar depresyon ve pulmoner ödemdir. Tokolitik etkisi kanıtlanmamış ve terkedilmiş tokolitik bir ajandır(106).

5.4.2.4 Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİD)

Prostaglandinler miyometriyal “gap junction” ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAİD’lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke ederler(108). Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. NSAİD’ler fetal kan akımını ve idrar atılımını azaltarak oligohidramniosa sebep olmaktadır(109). Yükleme dozu olarak 100 mg rektal suppozituar verilir, daha sonra 6 saatte bir 25 mg oral uygulanır. Oligohidramnios oluşmaması için, en fazla 48 saat uygulanır. Postpartum kanama yapabilir(110).

Groom ve arkadaşlarının prostoglandin üretimini COX-2 yolu üzerinden inhibe eden refekoksib ile ilgili yaptıkları çalışmada 30 haftadan önceki erken doğumları azaltmadığını göstermişlerdir. Hatta 37 haftadan önceki erken doğum oranını artırdığı gözlenmiş ve erken doğumu önlemede önerilmemiştir(111).

5.4.2.5 Oksitosin Antagonistleri

Bir oksitosin analogu olan Atosiban'ın, oksitosine bağlı uterus kontraksiyonlarını inhibe edebilme yeteneği olan oksitosin–vazopressin antagonisti olduğu gösterilmiştir. Atosiban'la yapılan bir çalışmada, 2 saatlik infüzyon sonrasında kontrol grubuna göre, tedavi grubunda erken doğum eylemi önemli derecede önlenmiştir(100,112). Bu drogların uygulanması için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Yapılan diğer bir çalışmada Atosiban tedavisi ile bebeklerin klinik sonuçları herhangi bir iyileşme göstermemiştir. Atosiban kullanılan grupta daha fazla fetüs ve bebek ölümü görülmüştür(113).

6. ANTİBİYOTİKLER

Semptomatik bakteriüri, gebeliklerin %4-7'sinde görülür. Akut piyelonefrit preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Bakteriürinin tedavisi, pyelonefrit oluşmasını %60-80 oranında önler ve erken doğum riskini azaltır. Tüm gebeler, ilk antenatal vizitte bakteriüri açısından taranmalıdır. Bakteriürisi olanlar, uygun antibiyotikle tedavi edilmeli ve gebelik boyunca yinelenmesi açısından yakından izlenmelidir. Persistan bakteriürisi olanlar doğuma kadar antibiyotik baskısı altına alınmalı ve doğumdan sonra ürolojik açıdan değerlendirilmelidir(41). Preterm eylemde (membranlar intakt) ise; gebelik süresini uzatmadığı için rutin antibiyotik önerilmez. Sadece grup B Streptokok proflaksisi için kullanılabilir. Bakteriyel vaginosis tedavi edilebilir (100). Bakteriyal vaginosisin metranidazol ile tedavisi, daha önceki gebeliklerinde erken doğum öyküsü olan gebelerde erken doğum hızını azaltmaktadır (101,102). Bir başka çalışmada, gebeliklerinin 13-20. haftalarında olan ve önceki gebeliklerinde erken doğum yapan kadınlar, bakteriyel vajinosis açısından taranmış ve pozitif bulunan gebelere günde 3 defa 250 mg 7 gün süreyle metranidazol verilmiştir. Preterm eylem, preterm doğum, erken membran rüptürü ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranları belirgin olarak azalmıştır (41,102)

7. MATERYAL VE METOD

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniğine 1 Kasım 2008-31 Mart 2009 tarihleri arasında rutin antenatal takip amacıyla başvuran gebeler ile Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Acil Doğum Kliniğine başvuran 24-34. gebelik haftalarındaki gebeler çalışmaya alındı. Gebelerin anamnezi, telefon numaraları ve muayene bulgularının not edileceği bir form ve ayrı bir bilgilendirme formu hazırlandı. Gebelerin muayenelerden önce bilgilendirme formu okutulup, gerekli bilgiler verildikten sonra onayları alındı. Vajinal kanama, membran rüptürü, >3cm servikal açıklığı olan gebelerle fetal veya maternal sebeplerle zorunlu olarak doğumu indüklenen hastalar çalışmaya alınmadı.

Amacımız çalışmaya alınan gebelerin erken doğum yapıp yapmayacağını doğru olarak öngörmektir. Bu yüzden başvuran gebelerin semptomlu olup olmamasının bir önemi yoktu. Yani başvuran gebenin doğum sancısı ister olsun ister olmasın, çalışmamız için erken doğurup doğurmayacağı önemliydi. Bu yüzden gebeleri semptomlu ve semptomsuz diye gruplara ayırmadık. Gebelerin anamnezi alındı, son adet tarihleri (SAT) not edilerek gebelik haftaları hesaplandı. SAT'ını bilmeyen gebelerin ilk trimester ultrasonlarına göre gebelik haftaları hesaplandı. SAT ile ilk trimester ultrasonu arasında 7 günden fazla fark varsa ilk trimester ultrasonu gebelik haftasını belirlemede kullanıldı. İlk trimester ultrasonu olmayan ve SAT'ını bilmeyen gebeler çalışmaya alınmadı. Anamnez alındıktan sonra gebeler jinekolojik masaya alındı. Disposable spekulum dikkatli bir şekilde uygulanarak vajina ve serviks inspeksiyonla değerlendirildi. Önceden steril enjektöre alınan 3 cc'lik irrigasyon sıvısının (serum fizyolojik) yarısı eksternal servikal os'a, diğer yarısı da serviksin diğer yerlerine ve vajinal fornikslere enjektörün ucu değdirilmeden sıkıldı. Vajinanın posteriorunda spekulum çukuru içine biriken irrigasyon sıvısı enjektörle aspire edilerek alındı ve spekulum çıkarıldı. Vajinal USG probu, ucuna prezervatif takılarak hazırlandı. Transvajinal USG ile serviks ekranın ¾'ünü kaplayacak şekilde büyütülerek değerlendirildi, servikal internal os, eksternal os ve servikal kanal aynı

hat üzerinde görüntülenerek servikal uzunluk ölçümü yapıldı. Muayene bulguları, servikal uzunluk ölçümü ve telefon numraları kaydedildi.

Posterior fornixten toplanan irrigasyon sıvısı, Hettich-Rotanta 460 r santrifüj cihazında 2000 g devirde 10 dk. santrifüj edildi. Supernatant sıvı, daha sonra fetal fibronektin ve prolaktin çalışılmak üzere, derin dondurucuda (- 40°C) muhafaza edildi.

Çalışmaya alınan gebelerden kliniğimizde doğum yapanların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, doğum şekli not edildi. Kliniğimiz dışında doğum yapan gebelere telefonla ulaşarak aynı bilgiler not edildi. Toplam 80 gebe çalışmaya alındı. Çalışma tamamlandıktan sonra 5 gebeye ulaşılamadı, 1 gebeden alınan irrigasyon sıvısının muhafaza edildiği tüpün kırık olması nedeniyle, 1 gebenin ise irrigasyon sıvısının santrifüj sırasında dökülmesi nedeniyle toplam 7 gebe çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak istatistikler 73 gebe üzerinden yapıldı.

37 ve üstü gebelik haftasında doğum yapanlar term, 37. gebelik haftasından önce doğum yapanlar preterm olarak kabul edildi. 73 gebenin 19'u preterm, 54'ü ise terminde doğum yaptı. Çalışmamızda bu iki grubun sonuçları karşılaştırıldı.

Servikovaginal fetal fibronektin, rabbit polyclonal antikoru (Biomedical Technologies Inc. USA) kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ELx800(Bio-Tek Instruments, INC.) ELISA okuma cihazında çalışıldı. Servikovaginal prolaktin (Roche Diagnostics GmbH, Modular Analytics E170, Germany) kullanılarak Electro chemiluminescence immune assay (ECLIA) metodu ile bakıldı.

Çalışmamızın istatistikleri yapılırken, normal dağılım sergileyen değişkenler, (servikal uzunluk, doğum haftası, doğum ağırlığı) Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ($X \pm SD$). Prolaktin, fibronektin ve muayene haftası gibi değişkenler medyan (25. ve 75. persantil) olarak gösterilmiştir. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Beklenen ve gözlemlenen değerlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmıştır. İstatistikler SPSS programıyla yapıldı ve bulgular bölümündeki grafikler ve histogramlar da çalışmaya alınan gebelerin datalarıyla SPSS programından elde edildi.

8. BULGULAR

Tablo 3 : Hastaların toplu sonuçları

	Adı Soyadı	serviks uzunluğu	mai prolaktin ng/mL	mai fibronektin	muayene haftası	doğum haftası	doğum ağırlığı
1	İ.D.	26	0,072	37	34	38	3300
2	M.A.	41	0.072	38	27+4	38+2	3860
3	Z.H.	36	2,6	1300	27+4	41+1	3300
4	N.K.	30	0.068	2	28+2	40+6	3300
5	Ö.A	18	0,092	15	31	38+2	3100
6	G.İ.	40	0,087	13	33	38+6	3000
7	E.E.	29	0.071	23	32+3	39+4	3850
8	E.A	52	0.054	24	25	39+1	3500
9	M.Ş.	36	0.060	12	32+4	37+6	2600
10	H.G.	40	0,083	14	30+5	38	2450
11	S.A.	21	0.072	37	34	39	3400
12	Y.T.	44	0.076	3	34	38+5	3500
13	S.D.	46	0.068	25	32+4	39+5	3500
14	H.A.	39	0,106	2	33+1	40	3600
15	T.K.	29	0.070	49	28+6	38+5	3750
16	F.A.	26	0.078	12	33+5	39+4	3200
17	Z.D.	32	0.065	23	33	39+5	3090
18	N.E.	40	0.065	3	32+5	39+4	3000
19	S.S.	48	0.061	30	33+2	39+6	3900
20	S.A.	34	0.063	52	32+1	41+5	4500
21	C.İ.	36	0.063	54	33+5	41+1	3900
22	G.K.	30	0.104	15	32+4	40+2	4270
23	F.Y	36	0.082	13	32+4	38+4	3250
24	S.A.	36	0.058	2	31+2	40+2	3000
25	E.D.	33	0.058	12	32	39+2	2750
26	E.K.	33	0.070	12	27+1	40+6	3010
27	M.B.	28	0.072	41	32+2	40	3250
28	N.B.	41	0.070	3	31+5	37+6	2800
29	B.G.	34	0.083	2	32+1	38+1	3100
30	H.A.	32	0.065	3	32	38	3200
31	R.K.	39	0.087	66	32+4	39+5	3500
32	F.K	26	0.068	27	28+3	38+3	3800
33	Y.Y.	28	0.105	3	33+3	38	3100

	Adı Soyadı	serviks uzunluğu	mai prolaktin ng/mL	mai fibronektin	muayene haftası	doğum haftası	doğum ağırlığı
34	N.F.	42	0.090	60	27+3	38+4	34
35	M.D.	34	0.062	37	28	38+1	3400
36	N.A.	36	0.071	13	23	39+3	3300
37	M.A.	34	0.182	26	29	39+4	2750
38	H.A.	37	0,067	27	29	40	3350
39	N.A.	27	0.071	12	32+4	37+1	2450
40	K.A.	42	0.058	25	29+2	39	3250
41	Y.A.	40	0.070	12	31+4	38+3	2750
42	Ü.T.	32	0,083	25	32+2	39+5	3750
43	E.G.	46	0.075	135	31	40+3	3500
44	N.Y.	18	0,084	11	34	39+2	3000
45	S.A.	23	0,9	95	33	38+5	3340
46	T.Y.	40	0.059	2	33+3	38+6	3550
47	S.G.	32	0,105	61	30+4	38+2	3450
48	F.A.	47	0,092	4	29+5	40+5	3600
49	E.G.	26	0.056	3	28	40+1	2850
50	G.F.	36	0,081	18	28+5	38+1	3900
51	F.B.	33	0.068	31	29+6	38+1	2500
52	M.G.	26	0.063	3	28+1	40+5	3250
53	K.K.	32	0,084	32	32+5	38+6	3250
54	M.T.	39	0,096	40	28	39+4	3200
55	E.O.	32	0,076	62	32	36+5	2800
56	F.A.	31	0.072	180	28+2	36+5	2720
57	H.T.	21	0,082	70	34	36	2400
58	E.D.	24	0,233	128	33+5	34+2	2050
59	F.Ç.	30	0,109	80	31	34+4	2400
60	N.G.	21	0.102	85	33	36+2	2350
61	G.Z.	28	0.225	270	30+3	35+6	2700
62	S.G.	12	1,79	87	32+3	32+4	2150
63	P.G.	26	5,1	450	33	33+5	2330
64	S.Z.	12	1,57	75	33	33	2300
65	G.K.	20	26,56	1985	33	36+3	2500
66	T.Ö.	25	0.079	95	25	34+2	2300
67	T.K.	30	0.060	63	32	35+5	2900
68	M.K.	15	0,09	68	32+4	33+4	2380
69	A.İ.A.	15	0,195	130	31+2	31+5	1800
70	H.A.	24	0.121	80	32+1	32+5	2010
71	E.S.	28	0.391	78	34	34+6	2550
72	S.Ç.	28	0,093	66	30	32+1	1960
73	N.D.	38	0,124	90	27+2	36	2450

Servikal uzunluk, doğum haftası ve doğum ağırlığı $X \pm SD$ olarak, prolaktin, fibronektin ve muayene haftası medyan (25.-75. persantil) olarak gösterilmiştir(Tablo 3). Servikal uzunluk erken doğumlarda 24 ± 7 mm, miadında doğumlarda ise 34 ± 7 mm olarak ölçülmüş ve $P < 0.0001$ düzeyinde ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Prolaktinin medyan değeri erken doğumlarda 0.121 (0.082-0.391), miadında doğumlarda 0.071 (0.65-0.084) olarak ölçülmüş ve $P < 0.0001$ düzeyinde ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Fibronektinin medyan değeri erken doğumlarda 85 (70-130), miadında doğumlarda ise 20.5 (9.25-37) olarak ölçülmüş ve $P < 0.0001$ düzeyinde ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4 : Term ve Preterm doğumlardaki değişkenlerin değerleri.

Değişkenler	Preterm doğum	Term doğum	P
Servikal uzunluk (mm)	24 ± 7	34 ± 7	< 0.0001
Prolaktin	0.121 (0.082-0.391)	0.071 (0.65-0.084)	< 0.0001
Fibronektin	85 (70-130)	20.5 (9.25-37)	< 0.0001
Muayene sırasında gebelik süresi (gün)	225 (213-231)	224 (201.75-230.25)	$= 0.477$
Doğum yaşı (gün)	242 ± 11	275 ± 7	< 0.0001
Doğum ağırlığı (gr)	2371 ± 292	3302 ± 430	< 0.0001

Muayene sırasında gebelik yaşının medyan değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark yoktur($P= 0.477$). Doğum yaşı erken doğumlarda 242 ± 11 , terminde doğumlarda 275 ± 7 gün olarak tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı erken doğumlarda 2371 ± 292 , terminde doğumlarda ise 3302 ± 430 gr olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P < 0.0001$). Aşağıda çalıştığımız parametreler tek tek ele alınacaktır.

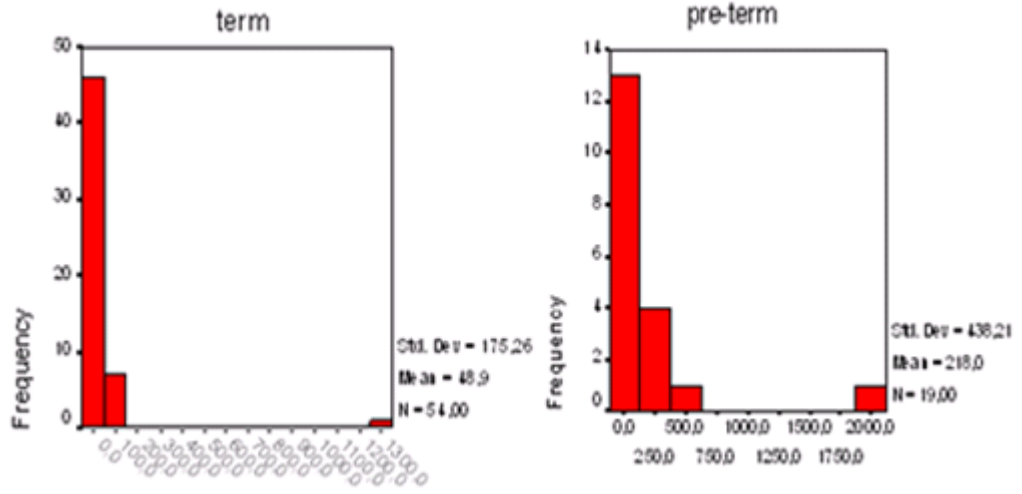
8.1 Fibronektin

Fibronektinin cut-off değeri ROC (Receive Operating Characteristic Curve) eğrisi ve buna karşılık gelen fibronektin değerleri kullanılarak tespit edildi ve bu değer (cut-off) 61.5 ng/mL olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 100, spesifite değeri % 92.6, pozitif prediktif değer (PPV) % 82.6, negatif prediktif değer (NPV) % 100 ve doğruluk (accuracy) oranı da % 94.5 olarak bulundu.

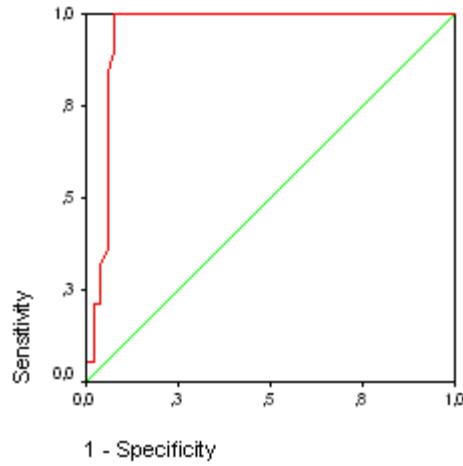
Tablo 5 : Fibronektinin prediktif değerleri.

Test Sonucu	Preterm Doğum	Term Doğum	Toplam
Fibronektin (+)	19	4	23
Fibronektin (-)	0	50	50
Toplam	19	54	73

Preterm olarak doğum yapan hiçbir gebenin fibronektin değerleri cut-off değerinin altında izlenmedi, bu sebeple NPV % 100 değeri elde edildi.



Şekil 12 : Term ve preterm gruplarda fibronektin değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.



Şekil 13 : Fibronektinin ROC eğrisi

ROC eğrisi altında kalan alanın üzerinde çalışılan tanı testinin hiç ayırma yeteneği olmadığı durumda beklenen değeri 0.5’dir. Eğri altında kalan alana ait güven aralığının 0.5 değerini içermemesi tanı testinin ayırma yeteneğinin istatistik olarak önemli olduğunu gösterir. Alan 1 değerine ne kadar yakınsa sonuç mükemmel o kadar yakındır. 0.90-1 aralığı mükemmel, 0.80-0.90 aralığı iyi, 0.70-0.80 aralığı orta, 0.60-0.70 aralığı zayıf, 0.50-0.60 aralığı ise başarısız olarak değerlendirilir. Bizim çalışmamızda fibronektine ait ROC eğrisinin altında kalan alan 0.95 olup “mükemmel” ile uyumludur.

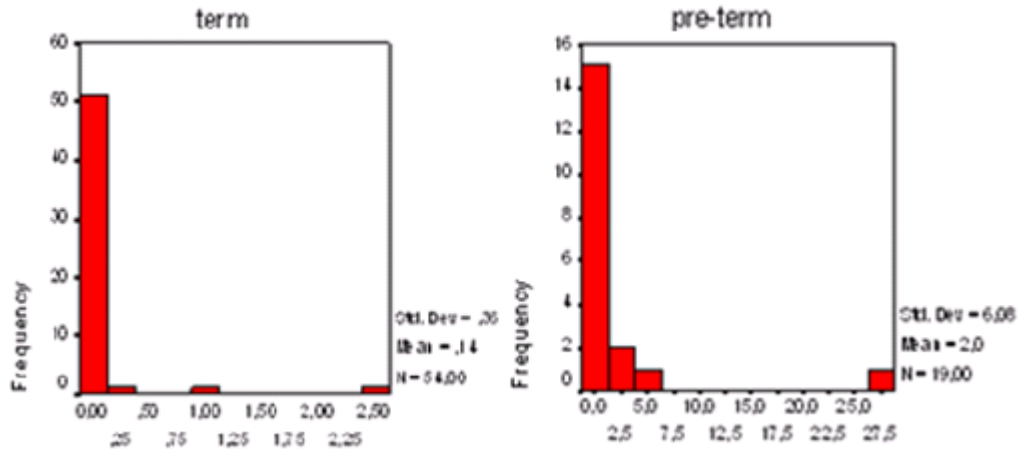
8.2 Prolaktin

Prolaktinin cut-off değeri ROC eğrisi ve buna karşılık gelen prolaktin değerleri kullanılarak tespit edildi ve bu değer (cut-off) 0.088 ng/mL olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 73.6, spesifite değeri % 81.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 58.3, negatif prediktif değer (NPV) % 89.8 ve doğruluk oranı da % 79.4 olarak bulundu.

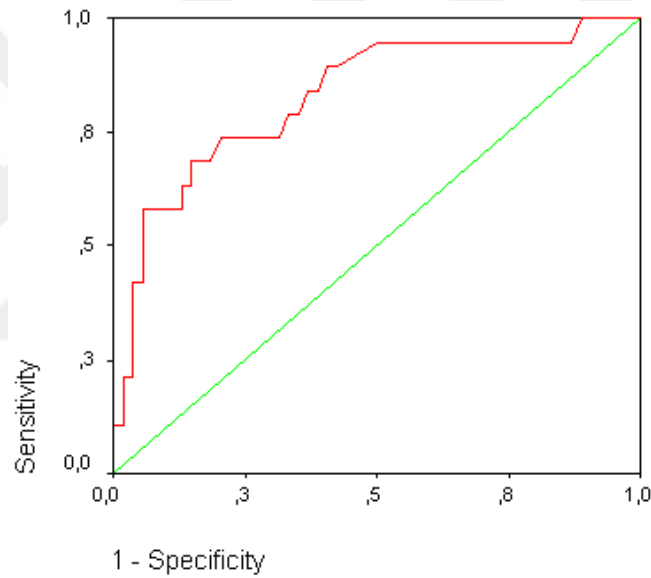
Tablo 6 : Prolaktinin prediktif değerleri.

Test Sonucu	Preterm Doğum	Term Doğum	Toplam
Prolaktin (+)	14	10	24
Prolaktin(-)	5	44	49
Toplam	19	54	73

Miadında doğum yapan 10 gebenin prolaktin değerleri cut-off değerinin üzerinde olduğundan PPV düşük bulundu.



Şekil 14 : Term ve preterm gruplarda prolaktin değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.



Şekil 15 : Prolaktinin ROC eğrisi.

Bizim çalışmamızda fibronektine ait ROC eğrisinin altında kalan alan 0.83 olup 0.80-0.90 aralığında olduğundan “iyi” ile uyumludur.

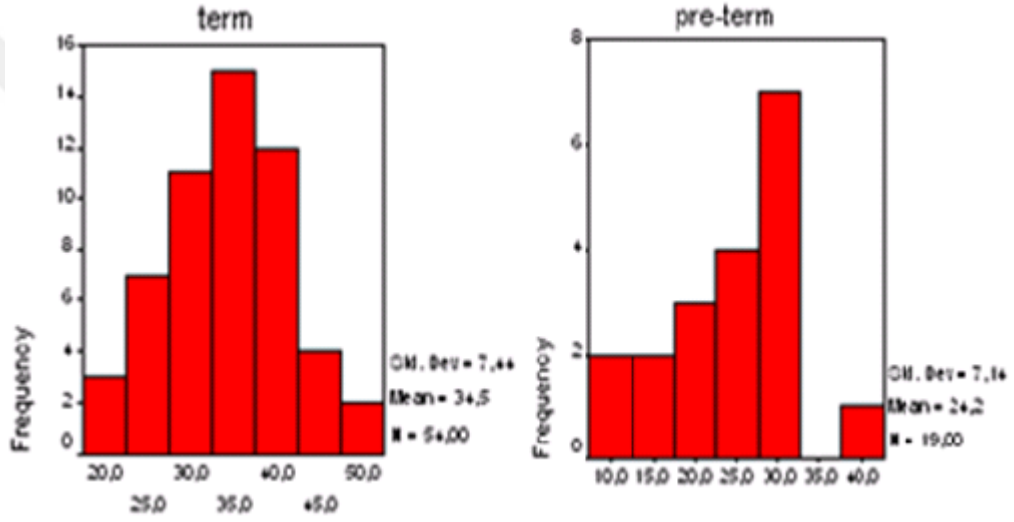
8.3 Servikal Uzunluk

Servikal uzunluğun cut-off değeri ROC eğrisi ve buna karşılık gelen servikal uzunluk değerleri kullanılarak tespit edildi ve bu değer (cut-off) 31.5 mm olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 70.3, spesifite değeri % 89.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 51.5, negatif prediktif değer (NPV) % 95 ve doğruluk oranı da % 75.3 olarak bulundu.

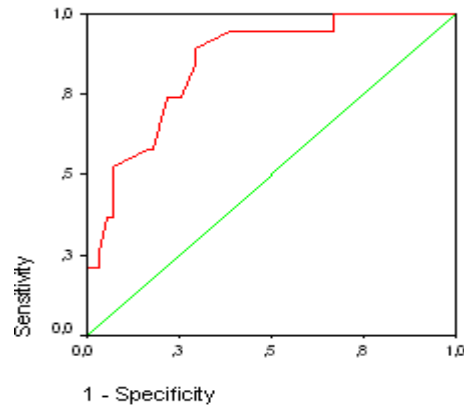
Tablo 7 : Servikal uzunluğun prediktif değerleri.

Test Sonucu	Preterm Doğum	Term Doğum	Toplam
Servikal uzunluk (≤ 31.5 mm)	17	16	33
Servikal uzunluk (≥ 31.5 mm)	2	38	40
Toplam	19	54	73

Servikal uzunluk ölçümleri sonucu ROC eğrisine göre cut-off değeri 31.5 mm olarak hesaplandığından spesifite, sensitifite, PPV, NPV ve doğruluk oranı bu değere göre hesaplandı.



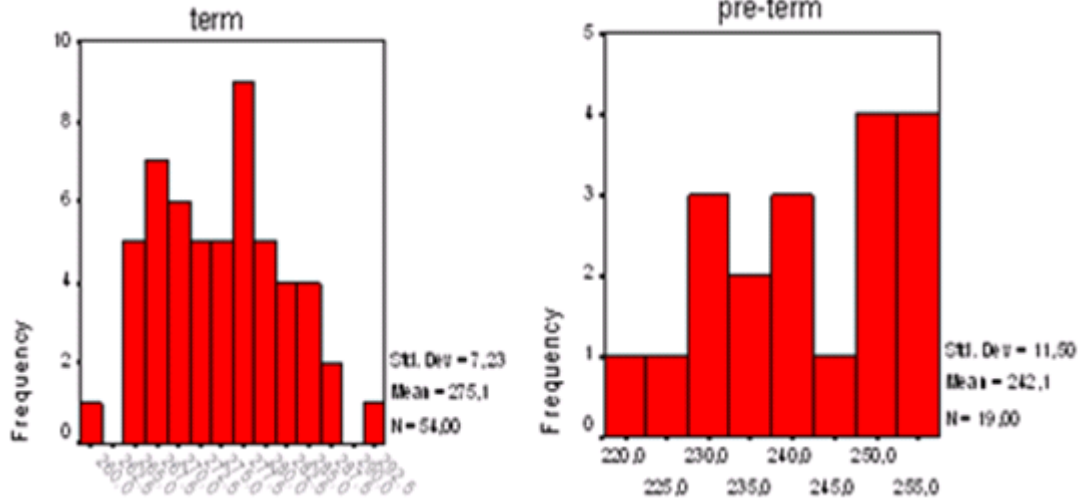
Şekil 16 : Term ve preterm gruplarda servikal uzunluk değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi



Şekil 17 : Servikal uzunluk değerlerinin ROC eğrisi

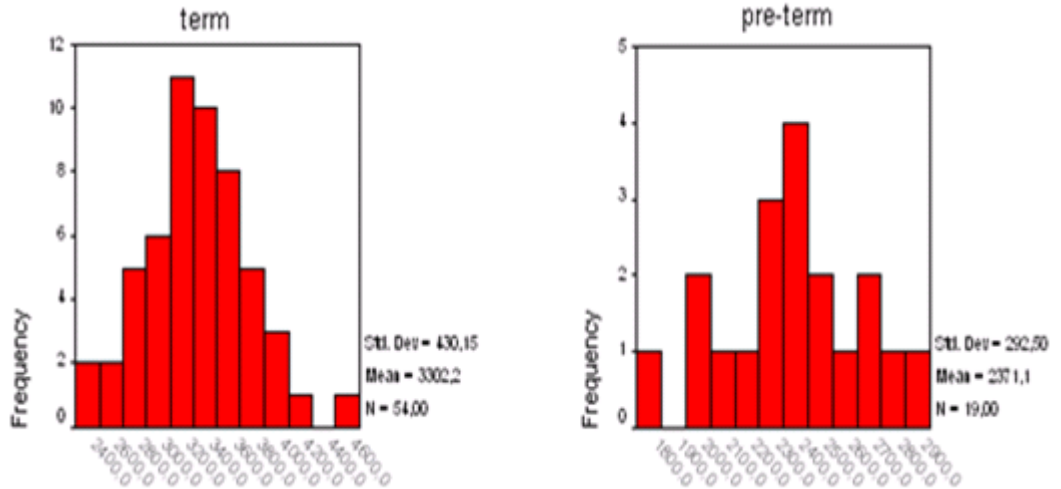
Çalışmamızda servikal uzunluğa ait ROC eğrisinin altında kalan alan 0.85 olup 0.80-0.90 aralığında olduğundan “iyi” ile uyumludur.

8.4 Doğum Ağırlığı ve Doğum Yaşının Verileri



Şekil 18 : Term ve preterm gruplarda doğum yaşının gün cinsinden değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.

Doğum ağırlığı ve doğum yaşı term ve preterm gruplarda anlamlı olarak farklıydı. Muayene haftalarının her iki grupta dağılımları arasında anlamlı bir fark izlenmedi.



Şekil 19 : Term ve preterm gruplarda doğum ağırlığı değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.

Tablo 8 : Erken doğum yapan gebelerin toplu sonuçları

NO	AD-SOYAD	SERVİKAL UZUNLUK	PROLAKTİN	FİBRONEKTİN	DOĞUM HAFTASI	DOĞUM AĞIRLIĞI
1	E.O.	32(-)	0,076(-)	62(+)	36+5	2800
2	F.A.	31(+)	0.072(-)	180(+)	36+5	2720
3	H.T.	21(+)	0,082(-)	70(+)	36	2400
4	E.D.	24(+)	0,233(+)	128(+)	34+2	2050
5	F.Ç.	30(+)	0,109(+)	80(+)	34+4	2400
6	N.G.	21(+)	0.102(+)	85(+)	36+2	2350
7	G.Z.	28(+)	0.225(+)	270(+)	35+6	2700
8	S.G.	12(+)	1,79(+)	87(+)	32+4	2150
9	P.G.	26(+)	5,1(+)	450(+)	33+5	2330
10	S.Z.	12(+)	1,57(+)	75(+)	33	2300
11	G.K.	20(+)	26,56(+)	1985(+)	36+3	2500
12	T.Ö.	25(+)	0.079(-)	95(+)	34+2	2300
13	T.K.	30(+)	0.060(-)	63(+)	35+5	2900
14	M.K.	15(+)	0,09(+)	68(+)	33+4	2380
15	A.İ.A.	15(+)	0,195(+)	130(+)	31+5	1800
16	H.A.	24(+)	0.121(+)	80(+)	32+5	2010
17	E.S.	28(+)	0.391(+)	78(+)	34+6	2550
18	S.Ç.	28(+)	0,093(+)	66(+)	30	1960
19	N.D.	38(+)	0,124(+)	90(+)	36	2450

Not: Prolaktin ve fibronektin için cut-off değerinin üzerindeki sonuçlar (+) olarak işaretlendi. Servikal uzunluk için cut-off değerinin altındaki sonuçlar (+) olarak işaretlendi.

Erken doğum yapan 19 gebenin 17'sinde servikal uzunluk 31,5 mm olarak belirlenen cut-off değerinin altında idi (%89,5), prolaktin 14 gebede (+) olarak bulundu (%73,7), fibronektin ise erken doğum yapan gebelerin tamamında cut-off değerinin üzerinde yani (+) olarak bulundu (%100).

Erken doğum yapan gebelerin %68,4'ünde her üç parametre (+) olarak bulundu (13/19). Prolaktin ve servikal uzunluk birlikte kullanıldığında gebelerin %68,4'ünde her iki parametre (+) olarak bulundu (13/19). Servikal uzunluk ve fibronektin birlikte kullanıldığında gebelerin %89,5'inde her iki parametre pozitif olarak bulundu (17/19). Prolaktin ve fibronektin birlikte kullanıldığında gebelerin %73,7'sinde her iki parametre pozitif olarak bulundu (14/19).

9. TARTIŞMA

Erken doğum önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erken doğuma bağlı neonatal ölümlerin çoğu, 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde görülür(4). Son yıllarda erken doğum oranlarının artması bu konuya olan ilgiyi de arttırmıştır. Erken doğum eyleminde gerekli önlemlerin alınması (antibiyoterapi, tokoliz, steroid tedavisi) çok önemlidir. Bu sebeple erken doğum tehdidini ve bunun erken doğum ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını en yüksek olasılıkla doğru tahmin etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle servikovajinal fibronektin ve servikal uzunluk ölçümü üzerinde çok durulmuştur. Her biri ile ilgili ayrı ayrı ve ikisinin birlikte kullanımı ile ilgili birçok makale yayınlanmıştır.

Desidua tarafından üretilen hormonlardan ilk fark edileni prolaktindir(114). Prolaktinin koryonik sitotrofoblast, desidua, amniyon ve plasental sinsisyotrofoblast tarafından gebelik boyunca üretildiği gösterilmiştir(115). Prolaktin gebelik ürünleri tarafından sentezlenen ve gebelik için çok önemli bir hormon olmasına rağmen prolaktinin erken doğumu göstermesi ile ilgili yapılan çalışma sayısı fibronektinle kıyaslandığında sınırlıdır. T. Güvenal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikovajinal sekresyonlardaki prolaktinin erken doğumu öngörmedeki yeri incelenmiştir. 17 erken doğum ve 43 miadında doğum yapan gebelerin sonuçları karşılaştırılmıştır(116). Bu çalışmada pamuk uçlu bir swab endoservikal kanala ve posterior vajinal fornikse 30 sn süreyle bastırılıp çekilmiş bu swab 1 mL izotonik içine konarak 1 dakika süreyle çalkalanmıştır ve bu sıvı santrüfjü edilerek kalan solüsyonda prolaktin çalışılmıştır. ROC eğrilerine göre cut-off değeri 1.8 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Bu cut-off değerine göre sensitivite % 50, spesifite % 96, PPV % 67, NPV % 93 ve ROC eğrisinin altındaki alan 0.74 olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise prolaktinin cut-off değeri 0.088 ng/mL olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 73.6, spesifite değeri % 81.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 58.3, negatif prediktif değer (NPV) % 89.8 ve ROC eğrisinin altındaki alan 0.83 olarak bulundu. Çalışmamız bu çalışmayla kıyaslandığında küçük farklılıklar olsa da her iki çalışma “orta-iyi” derecede erken doğumu göstermişlerdir. Her ne

kadar numunelerin alınma yöntemleri farklı olsa da cut-off değerleri arasındaki bu kadar farkı açıklayamadık.

Erken doğumu göstermede en popüler biyokimyasal marker fibronektin gibi gözükmemektedir. Iams ve arkadaşlarının çalışmasında fetal fibronektini negatif olan 147 hastadan sadece 1 tanesi 1 hafta içinde doğum yaptı bu da fibronektinin NPV değerinin % 99,5 olduğunu gösterdi. Ayrıca sensitivite % 93, spesifite % 82 ve PPV % 29 olarak bulundu. Bu değerler fetal fibronektin ölçümlerinin erken doğumu öngörmede uterin kontraksiyonlar ve servikal dilatasyondan daha doğru sonuç verdiğini gösterdi(81).

Paceman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da fetal fibronektinin ilk 7 gün, 14. gün ve 37. gebelik haftasından önceki doğumları göstermede NPV sırasıyla % 99.5, % 99.2 ve % 84.5 olarak bulundu(82).

Meta analiz çalışmalarında negatif fetal fibronektin değeri 7-10 gün içinde doğum gerçekleşmeyeceğinin kuvvetli göstergesi olarak görülmüştür(83-84).

Gomez ve arkadaşları fetal fibronektin sonuçlarını 22-35. haftaları arasında erken doğum belirtileri gösteren hastaların serviks uzunlukları ile kombine kullandılar. Her iki yöntemin birlikte kullanılmasının diagnostik performansı artırdığını ortaya koydular(85).

Çalışmamızda fetal fibronektinin cut-off değeri 61.5 ng/mL olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 100, spesifite değeri % 92.6, pozitif prediktif değer (PPV) % 82.6, negatif prediktif değer (NPV) % 100 ve ROC eğrisinin altındaki alanı 0.95 olarak bulundu. Literatürde fibronektin için cut-off değeri 50 ng/mL olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda cut-off değeri 61.5 ng/mL olarak hesaplandı. İrrigasyon yöntemiyle, servikovajinal bölgeye sızan fetal fibronektin moleküllerinin daha yüksek doğrulukla toplandığını düşünüyoruz. Bu da hesaplanan cut-off değerimizin daha yüksek olmasını sağlamıştır.

Erken doğumun belirlenmesinde serviksin TVUSG ile değerlendirilmesi non-invaziv ve objektif bilgi vermektedir. Çok sık kullanılmasına rağmen ölçümler açısından herhangi bir standardizasyon, teknik, endikasyonlar ve muayene aralıkları belirlenmemiştir. American College of Radiology önerisine göre, yapılan her ikinci

trimester obstetrik ultrasonografide, serviks ve alt uterin segment görüntülenmelidir. Spesifik olarak kısa serviks (<30 mm) veya hunileşme varlığı araştırılmalıdır(117).

İams ve arkadaşları, 2915 düşük riskli, tekiz gebede 24 ve 28. haftalarda servikal uzunluk ölçümünün sınır değeri 20 mm alındığında; 35. gebelik haftasından önceki doğumları belirlemede sensitiviteyi %23, spesifiteyi %93, sınır değer 25 mm alındığında; sensitiviteyi % 54, spesifiteyi % 92, sınır değer 30 mm alındığında sensitiviteyi %25, spesifiteyi % 95 bulmuşlardır. Aynı çalışmada, servikal uzunluk ölçümünün 26 mm'nin altında olması durumunda, 35.gebelik haftasından önceki erken doğumların sırasıyla 6 ve 9 kat arttığını belirtmişlerdir(118).

Çalışmamızda servikal uzunluğun cut-off değeri 31.5 mm olarak belirlendi. Bu değere göre sensitivite değeri % 70.3, spesifite değeri % 89.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 51.5, negatif prediktif değer (NPV) % 95 ve ROC eğrisinin altındaki alan 0.85 olarak bulundu. Literatürde 25 mm altındaki değerlerin erken doğum için anlamlı oldukları ifade edilmektedir. Çalışmamızda cut-off değeri 25 mm olarak alındığında; sensitivite değeri % 52.6, spesifite değeri % 92.5, pozitif prediktif değer (PPV) % 71.4, negatif prediktif değer (NPV) % 84.7 ve doğruluk oranı da % 82.2 olarak bulundu. Cut-off değeri 25 mm alındığında sensitivite ve NPV değerleri azalırken spesifite, PPV ve doğruluk oranları artmıştır.

10. SONUÇ

Son yıllarda hem erken doğum oranları artmış hem de iyi bakım olanaklarıyla tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak viabilite haftaları aşağılara çekilmiştir. Erken doğumu öngören birçok çalışma yapılmış ve kayda değer bir başarı sağlanmıştır. Aynı başarı başlamış erken doğum eylemini durdurmada sağlanamamıştır. Yine de prematür bir bebeğin yaşama şansını artırmak için gerekli tedbirlerin (tokoliz, steroid uygulanması, antibiyoterapi, tersiyer bir merkezin ayarlanması) alınabilmesi için erken doğumu doğru olarak öngörmek gerekir.

Erken doğum eyleminin tanısı için dijital muayene ve TVUSG yaygın olarak ülkemizde kullanılmasına rağmen biyokimyasal markerlar fazla kullanım alanı bulamamıştır. Son yıllarda fibronektin ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmış ve meta analizler yayınlanmıştır. Fibronektin ve servikal uzunluk birlikte kullanılmış ve algoritmalar hazırlanmıştır. Hasta başında 1 dakika içinde sonuç veren quick-check fibronektin preparatları üretilmesine rağmen ülkemizde bulunmamakta ve kullanılmamaktadır. Servikovajinal sekresyonlarda prolaktin ölçümü ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ancak erken doğumu öngörmeye başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bizim çalışmamızda erken doğumu öngörmeye servikovajinal fibronektinin, servikal uzunluk ve servikovajinal sekresyonlardaki prolaktinden daha güçlü prediktif değere sahip olduğu tespit edildi. Fibronektinin sensitivite değeri % 100, spesifite değeri % 92.6, pozitif prediktif değer (PPV) % 82.6, negatif prediktif değer (NPV) % 100 ve doğruluk (accuracy) oranı da % 94.5 olarak bulundu. Prolaktinin sensitivite değeri % 73.6, spesifite değeri % 81.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 58.3, negatif prediktif değer (NPV) % 89.8 ve doğruluk oranı da % 79.4 olarak bulundu. Servikal uzunluğun sensitivite değeri % 70.3, spesifite değeri % 89.4, pozitif prediktif değer (PPV) % 51.5, negatif prediktif değer (NPV) % 95 ve doğruluk oranı da % 75.3 olarak bulundu.

Fibronektinin servikovajinal sıvıdaki cut-off değerinin 50 ng/mL olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 61.5 ng/mL olarak

bulunmuştur. Bu küçük fark numunelerin alınma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Servikal uzunluk için belirtilen cut-off değerin 25 mm olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. Çalışmamızda cut-off değeri 31.5 mm olarak bulunmuştur. Bu çalışmada servikal uzunluk verileri her iki cut-off değeriyle ayrı ayrı hesaplanmış ve her ikisi de anlamlı bulunmuştur. Servikovajinal sıvıdaki prolaktinin cut-off değerleri literatürde birbirinden çok farklı olup belirli bir değer saptanamamıştır. Çalışmamızda prolaktinin prediktif değeri güçlü olup cut-off değeri 0.088 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Prolaktin değerlerinin standardize edilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



11. KAYNAKLAR

1. Sunagawa S, Takagi K, Ono K, Miyachi K, Kikuchi A, Comparison of biochemical markers and cervical length for predicting preterm delivery, J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 34, No. 5: 812–819, October 2008
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet 2002; 360: 1489–97.
3. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. HealthEStats.Hyattsville,MD,2006.<http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>. (accessed July 15, 2007)
4. Maternal and Child Health Consortium. 6th Annual Report: Confidential Enquiries into Stillbirths and Deaths in Infancy (CESDI). London: HMSO;1999
5. Steer P. The epidemiology of preterm labour. BJOG 2005; 112 (S1): 1–3
6. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. Obstet Gynecol. 2005;105:1084-1091
7. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? Obstet Gynecol. 1991;77:343-347.
8. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:122
9. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. Obstet Gynecol 2005; 105: 1084–91

10. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.
11. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Ablini SM, Salafia CM: Does ‘idiopathic’ preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 168:1480,1993
12. Meis PJ, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNeils D: The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births, Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Object Gynecol* 178:562, 1998
13. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, et al. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 307–15
14. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 738–45
15. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661–66
16. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL: Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. *Opstet Gynecol* 85: 909, 1995
17. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5: 231–41
18. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: S125–40

19. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167–76
20. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2000; 89: 1117–19
21. Hedegard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ: Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 307:234, 1993
22. Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997; 11: 201–15
23. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 882–86
24. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 365–70
25. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218S–22S
26. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome *J Nutr* 2003;133:1737S–40S
27. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003; 133: 1645S–48S
28. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996; 275: 1127–28
29. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy

study group results in Vlencia, Venezuela. Arch Latinoam Nutr. 2004, 54(1): 45-49

30. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and risk of preterm birth. Am J Epidemiol. 2004 Nov 1; 160(9): 886-892
31. Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1124-1131
32. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goepfert A, Hauth JC. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 792 –96
33. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. BMJ 2003; 327: 313
34. Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi. 1993, 7(2): 111-113
35. Stevens-simon C, Barrett J, McGregor, et al. Short cervix: cause preterm delivery in young adolescent J Matern Fetal Med.2000,9(6): 342-347
36. Hoffman JD, Ward K: Genetic factors in preterm delivery. Obstet Gynecol Surv 54: 203, 1999
37. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG 2006; 113: 17–42
38. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet 2006; 94: 5–11
39. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2007; 109: 309–13

40. Haut JC, Andrews WW, Goldenberg RL: Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm birth. *Prenat Neonat Med* 3: 86, 1998
41. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000. 342: 1500–07
42. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 17–42
43. Relman DA, Loutit JS, Schmidt RM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323: 1573–80
44. Yoon BH, Romero R, Lim JH, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 919–24
45. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. I. Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1: 127–37
46. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 622–26
47. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in membranes don't always cause preterm labor *Pediat Res* 2005; 57: 404–11
48. Gomez R, Romero R, Mazor M, Ghezzi F, David C, Yoon BH. The role of infection in preterm labor and delivery. In: Elder M, Romero R, Lamont R, eds. *Preterm Labor*. London: Churchill Livingstone, 1997: 85–125
49. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Conner M, Goepfert AR. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 739–45

50. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 54–9
51. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama preterm birth study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma* cultures in very preterm newborns. *Am J Obstet Gynecol* (in press)
52. Yoon BH, Romero R et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433–40
53. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675–81
54. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773–79
55. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297–301
56. Houth JC, for the NICHD MFMU Network: Mid-trimester threshold vaginal pH and gram stain scores predictive of subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* (Abstr 45) 182:S32, 2000
57. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Krohn MA, Rao AV, Rhoads GG: *Trochomonas Vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 24:353, 1997
58. Carey JC, Klebanoff MA, for the NICHD MFMU Network: Metronidazole treatment increased risk of preterm birth in asymptomatic women with *trochomonas*. *Am J Obstet Gynecol* 182:S17, 2000 a

59. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeeley SG, Baselski VS, Drummond DE: Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am J Obstet Gynecol 162: 34, 1990
60. Anrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: Association of Mid-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 183:662, 2000
61. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1885–1893, discussion 1893–1895
62. Mortensen OA, Franklin J, Lofstrand Tet al. Prediction of preterm birth. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66: 507–512
63. Volumenie JL, Luton D, De Spirlet M, et al. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004,10; 117(1): 33-37
64. Ermiş H, Has R, Kalelioğlu İ, et al. Düşük riskli telik gebeliklerde 20-24. gebelik haftaları arasında sonografik servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum eyleminin belirlenmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi.2002; 16: 73-83
65. Özdemir İ, Demirci F, Yücel O. Düşük riskli tekil gebelerde 20-24. haftalarda transvaginal servikal uzunluk ölçümü ve servikal hunileşme ile preterm doğumun öngörülmesi. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji. 2003 7;1-2: 15-19
66. Zlatnik FJ, Yankowitz J, Whitham J, Burmeister LF. Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. Gynecol Obstet Invest. 2001;51(1): 12-16
67. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman KA, et al. Cervical ultrasonography compared to manual examination as a predictor of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:723–730

68. Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 7–10
69. Goldenberg RL, Iams J, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1047–1053
70. Rozenberg P, Rafii A, Senat MV, et al. Predictive value of two-dimensional and three-dimensional multiplanar ultrasound evaluation of the cervix in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 13(4): 237-241
71. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, 18(3): 200-203
72. Berghella V, Roman A. Does funneling increase the incidence of preterm birth in women with normal cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:s147
73. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical as detected by vaginal ultrasonography as markers for pre-term delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465–72
74. Chan YL, Lam WWM, Lau TK, Wong SP, Li CY, Metreweli C. Cervical assessment by magnetic resonance imaging — its relationship to gestational age and interval to delivery. *Br J Radiol* 1998;71: 155–9
75. Olah KSJ. The use the magnetic resonance imaging in the assessment of the cervical hydration state. *BJOG* 1994;101:225–7
76. Levine D, Barnes PD, Edelman RR. Obstetric MR Imaging. *Radiology* 1999;211:609–17

77. Pankov R, Yamada KM (October 2002). "Fibronectin at a glance". *Journal of cell science* 115 (Pt 20): 3861-3. Doi:101242 /jcs.00059. PMID 12244123
78. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Robert J, Caritis SN. The preterm study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87: 656-60
79. Pastore LM, Royce RA, Jackson TP, Thorp Jr. JM, Savitz DA, Kreaden US. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93: 117-23
80. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, et al. Vaginal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:469– 475
81. Iams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:141-145
82. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:13-18
83. Revah A, Hannah ME, Sue AQAK. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinatol.* 1998;15: 613-621
84. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002;325:301
85. Gomez R, Romero R, Medina L, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:350-359

86. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health.* 1998;88: 233-238
87. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003;110(suppl 20):66-70
88. Daniel G. Kiefer, MD, Anthony M. Vintzileos, MD The Utility of Fetal Fibronectin in the Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(3):106-112
89. Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357:462-469
90. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30: 697-705
91. Leon Speroff, The Endocrinology of Pregnancy in Leon Speroff, MD, Robert H. Glass, MD, Narhtan G. Kase, MD (eds), *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 5.ed., William and Wilkins .p:277.1994
92. I. Phocas, A. Sarandakou, A. Kontoravdis, A. Chryssicopoulos and P.A. Zourlas, Vaginal fluid prolactin: A reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes comparison with vaginal fluid AFP and Placental Lactogen, *E.J. Obstet. & Gynecol. and Reproductive Biology* .31:133-141.1989
93. Gomez R, Romero R, Medina L, et al. Cervico-vaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:350-359

94. Bastawissi AY, Willians MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000;95:1056-64
95. Leung TN, Chung TK, Madsen G, McLean M, Chang AM, Smith R. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:1041-6, In process citation
96. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Menemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):131-6
97. Lamont RF. The contemporary use of beta-agonists. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Oct;100(10):890-2
98. Jewell D: Pregnancy and early pregnancy care. *Clin Obstet Gynecol* 4:1-23,1990
99. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5Pt 1):1020-37
100. Kişnişçi, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.*1996; 1465-1480
101. Ancel PY. Perspective in the prevention of premature birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 15; 117 Suppl: S2-5
102. Gelişen O. Erken Doğum. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.* (e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. in: *OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Ankara: Medikal Network, 2001: 1149-1155
103. Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 18;(4):CD004352
104. Güleş NC, Çaylarbaşı B, Oral Ö, Tuğrul S. Erken doğum tehdidi olgularında ritodrin ile idame oral tokolitik tedavinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.*2002. 33; 2: 12-16

105. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480
106. King JF. Tocolysis and preterm labour. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004, 16(6): 459-463
107. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane database Syst Rev. 2004; (3): CD004071
108. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480
109. Gelişen O. Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (e.d.)/Beksaç MS, Demir N, Koç A. in: OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001: 1149-1155
110. Lunt CC, Satin AJ, Barth WH Jr, Hankins GD. The effect of indomethacin tocolysis on maternal coagulation status. Obstet Gynecol. 1994 Nov;84(5):820-2
111. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, et al. TOCOX: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. BJOG 2005; 112:725–730
112. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. Obstet Gynecol.1996Sep;88(3):331-6
113. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue.Am J Obstet Gynecol. 2000 May;182(5):1173-83

114. Riddick DH, Luciano AA, Kusmik W, Maslar IA. Denovo synthesis of prolactin by human decidua. *Life Sci.* 1978;23:1913-1921
115. Maaskant RA, Bogic LV, Gilger S, Kelly PA, Bryant Greenwood GD. The human prolactin receptor in the fetal membranes, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:396-405
116. T. Guvenal, E. Kantas, T. Erselcan, Y. Culhaoglu, A. Cetin, Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 75 (2001) 229-234
117. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004, 31(1): 125-139
118. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med.* 1996, 29; 334(9): 567-572
119. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15 Suppl 2:78-89
120. G. Kiefer, MD, Anthony M. Vintzileos, MD Daniel The Utility of Fetal Fibronectin in the Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth *Obstet Gynecol.* 2008;1(3):106-112
121. Grimse J, Dennis and Vincenzo Berghella, Cervical length and prediction of preterm delivery, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:191–195

EKLER

Şekil Listesi

Şekil 1 : ABD’de yıllara göre erken doğumun artış oranları(120).....	5
Şekil 2 : Erken doğuma neden olan mekanizmalar fibronektin salarlar(119).	6
Şekil 3 : Erken doğum sebeplerinin yıllara göre değişimi(9).....	7
Şekil 4 : BMI arttıkça özellikle spontan erken doğumlar azalmaktadır(23).	11
Şekil 5 : Mikroorganizmaların uterin kaviteye ulaşma yolları.....	15
Şekil 6 : Bir önceki doğumu erken olan gebelerin TVUSG ile servikal uzunluk ölçümlerinin algoritması(121).	20
Şekil 7 : Servikal funneling yüzdesinin hesaplanması	21
Şekil 8 : Fibronektin desidua ile amniyon arasında bulunur ve amniyonun desiduaya yapışmasını sağlar(119).	22
Şekil 9 : Normal gebelikte haftalara göre fibronektinin seviyesi(119).	23
Şekil 10 : Servikal uzunluk ile birlikte fibronektinin erken doğumu öngörmedeki prediktif değeri(9). (SU: Servikal uzunluk, fFN: Fetal fibronektin).....	25
Şekil 11 : Riskli gebeliklerde yönetim algoritması(88)	26
Şekil 12 : Term ve preterm gruplarda fibronektin değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi. .	40
Şekil 13 : Fibronektinin ROC eğrisi	40
Şekil 14 : Term ve preterm gruplarda prolaktin değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.	42
Şekil 15 : Prolaktinin ROC eğrisi.	42
Şekil 16 : Term ve preterm gruplarda servikal uzunluk değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.....	43
Şekil 17 : Servikal uzunluk değerlerinin ROC eğrisi.....	43
Şekil 18 : Term ve preterm gruplarda doğum yaşının gün cinsinden değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.	44
Şekil 19 : Term ve preterm gruplarda doğum ağırlığı değerlerinin dağılımının histogramda görülmesi.	44

Tablo Listesi

Tablo 1 : Nedeni tespit edilen erken doğum oranları(11).....	8
Tablo 2 : Bishop Skorlaması	18
Tablo 3 : Hastaların toplu sonuçları	37
Tablo 4 : Term ve Preterm doğumlardaki değişkenlerin değerleri.	39
Tablo 5 : Fibronektinin prediktif değerleri.	40
Tablo 6 : Prolaktinin prediktif değerleri.	41
Tablo 7 : Servikal uzunluğun prediktif değerleri.....	43
Tablo 8 : Erken doğum yapan gebelerin toplu sonuçları	45