



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MATERNAL SERUM VE SERVİKOVAJİNAL
SÜRÜNTÜ VİTAMİN D-BİNDİNG PROTEİN
DÜZEYİNİN PRETERM EYLEMİ VE DOĞUM
ZAMANINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ VE DİĞER NON-
İNVAZİV SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKS
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayten Nesibe ÖZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MATERNAL SERUM VE SERVİKOVAJİNAL
SÜRÜNTÜ VİTAMİN D-BİNDİNG PROTEİN
DÜZEYİNİN PRETERM EYLEMİ VE DOĞUM
ZAMANINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ VE DİĞER NON-
İNVAZİV SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKS
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayten Nesibe ÖZEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülten ÖZGEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PRETERM EYLEM	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Preterm Doğumla İlişkili Mortalite ve Morbidite	7
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.4.1. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın strese bağlı erken aktivasyonu	8
2.1.4.2. Enfeksiyon ve/veya genital sistem florasındaki değişikliğe bağlı gelişen abartılı inflamatuvar yanıt	9
2.1.4.3. Desidual hemoraji	9
2.1.4.4. Patolojik uterus distansiyonu	10
2.1.4.5. Diğer patojenik yollar	10
2.1.4.5.1. Servikal yetmezlik	10
2.1.4.5.2. Genetik varyant	10
2.1.5. Risk Faktörleri	10
2.1.6. Preterm Doğum Eyleminin Semptomları	16
2.1.7. Preterm Doğum Eyleminin Tanısı	17
2.1.7.1. Uterus aktivitesinin monitörize edilmesi	18
2.1.7.2. Vajinal muayene ve spekulum muayenesi	18
2.1.7.3. Ultrasonografi ile değerlendirme	19
2.1.7.3.1. Transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi	19
2.1.7.3.2. Diğer ultrasonografi parametreleri	21

2.1.7.4. Biyomarkerlar	22
2.1.7.5. İnflamatuvar Sitokinler	22
2.2. PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ (PPROM)	23
2.2.1. Tanım	23
2.2.2. Epidemiyoloji	23
2.2.3. Patofizyoloji	24
2.2.4. Risk Faktörleri	24
2.2.4.1. Genital sistem enfeksiyonları	24
2.2.4.2. Önceki gebeliklerde PPRM öyküsü	25
2.2.4.3. Antepartum dönemde kanama öyküsü	25
2.2.4.4. Tütün kullanımı	25
2.2.4.5. Diğer risk faktörleri	25
2.2.5. PPRM'un Klinik Bulguları ve Tanısı	26
2.2.5.1. Anamnez	26
2.2.5.2. Fizik muayene	26
2.2.5.3. Ultrasonografi	26
2.2.5.4. Laboratuvar testleri	27
2.2.5.4.1. Plasental alfa mikroglobulin-1 tahlili (PAMG-1 [Amnisure®])	27
2.2.5.4.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1 [Actim PROM®])	27
2.2.5.4.3. Plasental protein 12(PP12) ve alfa-fetoprotein(AFP) [ROM Plus®]	28
2.2.5.5. Nitrazin ve Fern testleri	28
2.3. D VİTAMİNİ	29
2.3.1. Tanım ve D vitamininin Yapısal Özellikleri	29
2.3.2. D vitamininin Sentezi	29
2.3.3. D vitamininin Fonksiyonu	30
2.3.4. D vitamininin Normal Düzeyleri	31
2.3.5. Jinekoloji ve Obstetride D vitamini	31
2.4.VİTAMİN-D BAĞLAYICI PROTEİN	32
2.4.1. Tanım ve Tarihçe	32

2.4.2. VDBP'nin Yapısal Özellikleri	33
2.4.3. VDBP'nin Sentezi	33
2.4.4. VDBP'nin Fonksiyonu	34
2.4.5. Jinekoloji ve Obstetride VDBP	34
2.5. DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	35
2.5.1. C- Reaktif Protein (CRP)	35
2.5.2. Laktat Dehidrojenaz (LDH)	36
2.5.3. Albümin	36
2.5.4. Fibrinojen	37
2.5.5. Ferritin	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.GÖNÜLLÜ HASTALARIN SEÇİMİ.....	39
3.2. NUMUNELERİN ALINMASI VE SAKLAMA KOŞULLARI.....	40
3.3.İSTATİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKÇA	75

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimizin yürütülmesi sırasında bizden zengin bilgi ve desteğini esirgemeyen aynı zamanda akademik bakış açısı ve mesleki bilgisi ile de bu alanda yetişmemde katkısı olan kliğimizin Anabilim Dalı Başkanı, sayın Doç. Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL'e; çalışmam sürecinde bana her koşulda bütün samimiyetiyle tecrübelerini aktaran klinik sorumlumuz sayın Doç. Dr. Burcu DİNÇGEZ'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, enerjisi ve hayata bakışı ile bizlere ışık tutan sevgili tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülten ÖZGEN'e; eğitimim sürecinde cerrahi tecrübelerini ve engin bilgilerini esirgemeyen klinikte birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili hocalarım Doç. Dr. Nergis KENDER ERTÜRK, Doç. Dr. S. Serkan KARAŞİN, Doç. Dr. F. Nurgül TAŞGÖZ, Doç. Dr. Feyza BAYRAM, Dr. Öğr. Üyesi Anıl ERTÜRK'e, klinik bilgisini bizlere aktaran Doç. Dr. Deniz ŞİMŞEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Klinikte çalışmaktan keyif aldığım, değerli hocam Onkoloji uzmanı sayın Op. Dr. Olcay İLHAN'a, bilgisini bizlerden esirgemeyen ve tecrübesini aktarmaktan yorulmayan, birçok şey öğrendiğim sevgili hocam Perinatoloji Uzmanı Op. Dr. Kaan PAKAY'a katkılarından dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen Op. Dr. Ömür KESKİN, Op. Dr. Ergun UYANIK, Op. Dr. Volkan TUNA, Op. Dr. Elviye FAZIL ve adını sayamadığım diğer uzman abi ve ablalarım teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşkıdemlerime teşekkür ederim. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım bütün asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire ve ebelerine, poliklinikte ve acilde çalıştığımız sekreterlerimize, ameliyathane personellerine, güvenlik görevlilerine teşekkür ederim.

Beni her durumda destekleyen ve bugünlere gelmem için büyük fedakarlıklar yapan babam Ahmet MIDIKHAN ve annem Hatice MIDIKHAN'a, abim Ali Erkam MIDIKHAN'a, kardeşim Müberra MIDIKHAN'a ve ablam Kamile MIDIKHAN'a varlıkları ve bana olan güvenleri nedeniyle çok teşekkür ederim.

Son olarak da çalışma süresi boyunca karşılaştığım zorluklarda bana destek veren ve her daim yanımda olan kıymetli eşim Muhammet Gökhan ÖZEN'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AC:	Karın çevresi
ACOG:	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AF:	Amniyosentez örneği
AFI:	Amniyotik sıvı indeksinin
AFP:	Alfa-fetoprotein
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BPD:	Biparietal çap
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRL:	Baş-popo mesafesi
CRP:	C- Reaktif Protein
CVF:	Servikovajinal sıvı
D&C:	Dilatasyon kürtaj
fFN:	Fetal fibronektinin
FL:	Femur uzunluğu
GC:	Gruba özgü bileşen
GDM:	Gestasyonel diyabet
HC:	Baş çevresi
HGB:	Hemoglobin
HPAA:	Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks
IGFBP-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
IVH:	İntraventriküler kanama
IUGR:	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
Latent süre:	Tanı konulduktan sonra doğuma kadar geçen süre
LDH:	Laktat Dehidrojenaz
MFMU:	Maternal-Fetal Tıp Birimleri
MVP:	En derin tek cep
NEC:	Nekrotizan enterokolit
NICHD:	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
PAMG-1:	Plasental alfa mikroglobulin-1 tahlili

PCOS: Polikistik over sendromu
PP12: Plasental protein 12
PPROM: Preterm prematür membran rüptürü
PTD: Preterm doğum
PTE: Preterm eylem
RDS: Respiratuvar Distress Sendrom
SAT: Son adetinin ilk gününe
SPD: Spontan preterm doğum
SPE: Spontan preterm eylem
TV-USG: Transvajinal ultrason
UCA: Uteroservikal açığı
VDBP: Vitamin D bağlayıcı protein
VDBP-MAF: VDBP makrofaj aktive edici faktör
VKİ: Vücut kitle indeksinin
WBC: Beyaz Kan Hücresi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü'nün
YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preterm doğumların doğum haftalarına göre dağılımı.....	3
Şekil 2. Düzeltilmiş yaşı 2.5 olan preterm doğan çocukların engellilik yüzdeler.....	7
Şekil 3. Yaşlara göre erken doğum oranları.....	13
Şekil 4. Normal bir serviksin transvajinal ultrasonografide görüntüsü.....	19
Şekil 5. Servikal hunileşme şekilleri	21
Şekil 6. Servikal hunileşme seviyelerinin transvajinal ultrasonografi	21
Şekil 7. PPROM gebelerin haftalara göre dağılımı	23
Şekil 8. Nitrazin testi ile çeşitli vajinal akıntılarının pH'sı	28
Şekil 9. D vitamininin sentezi	30
Şekil 10. D vitamininin metabolizması	30
Şekil 11. İnsan VDBP'sinin 25 hidroksi D vitamini veya aktin ile bağlandığında oluşturduğu kristal yapı	33
Şekil 12. Doku hasarı veya enfeksiyonda VDBP'nin yanıtı	34
Şekil 13. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	51
Şekil 14. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	52
Şekil 15. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum ve CVF VDBP'yi karşılaştıran ROC eğrisi	53
Şekil 16. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	54
Şekil 17. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	55
Şekil 18. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	56
Şekil 19. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	57
Şekil 20. EDT grubunda preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	58
Şekil 21. EDT grubunda preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	59

Şekil 22. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	60
Şekil 23. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	61
Şekil 24. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	62
Şekil 25. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	63
Şekil 26. PPRM grubunda preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	64
Şekil 27. PPRM grubunda preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	65
Şekil 28. PPRM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	66
Şekil 29. PPRM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	67
Şekil 30. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	68
Şekil 31. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Spontan Erken Doğumların Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar	4
Tablo 2. Tokolizin Kontrendike Olduğu Durumlar	6
Tablo 3. Preterm Doğum Risk Faktörleri	11
Tablo 4. Geçirilmiş spontan preterm doğum öyküsüne göre mevcut gebelikte haftalara göre preterm doğum görülme sıklığı	12
Tablo 5. Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanlarda ve kendiliğinden gebe kalanlarda preterm doğum görülme oranları	14
Tablo 6. <35 gebelik haftasında servikal uzunluğun oluşturduğu göreceli preterm doğum(PTD) riski	15
Tablo 7. Preterm Doğum Semptomları	16
Tablo 8. Modifiye Bishop skorlaması	19
Tablo 9. Gebelikte çeşitli kan parametrelerinin referans aralıkları	38
Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri	42
Tablo 11. Hastaların laboratuvar özellikleri	43
Tablo 12. Üç grup karşılaştırmasında anlamlı çıkan sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırması	44
Tablo 13. Tüm hasta grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi	45
Tablo 14. EDT grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi	46
Tablo 15. PPRM grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi	47
Tablo 16. Tüm hastalarda latent süre <48 saat ve >48 saat gruplarının klinik özellikleri.....	48
Tablo 17. Tüm hastalarda latent süre <48 saat ve >48 saat gruplarının laboratuvar özellikleri	49
Tablo 18. Gebelik haftalarına göre CVF ve serum VDBP değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 19. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	51

Tablo 20. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	52
Tablo 21. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede serum ve CVF VDBP'yi karşılaştıran ROC analizi	53
Tablo 22. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	54
Tablo 23. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	55
Tablo 24. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	56
Tablo 25. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi.....	57
Tablo 26. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	58
Tablo 27. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	59
Tablo 28. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	60
Tablo 29. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	61
Tablo 30. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	62
Tablo 31. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi	63
Tablo 32. PPRM grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC	64
Tablo 33. PPRM grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	65
Tablo 34. PPRM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	66
Tablo 35. PPRM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi.....	67

Tablo 36. Preterm doğumla sonuçlanan PPRom grubunda erken preterm doğumu öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi.....	68
Tablo 37. Preterm doğumla sonuçlanan PPRom grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi	69



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda maternal serum ve servikovajinal sürüntüdeki(CVF) vitamin D bağlayıcı protein düzeylerinin preterm eylem ve PPRM’lu gebelerde doğum zamanını öngörmedeki rolü ve neonatal sonuçlar ile ilişkisini ortaya koymak amaçlandı. Ayrıca diğer non-invazif sistemik immün inflamatuvar indeks parametreleri ile VDBP düzeylerinin karşılaştırılması araştırmanın amacı olarak belirlendi.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışma 01.10.2022 - 01.10.2023 tarihleri arasında S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışmamıza 24-37 gebelik haftalarında preterm eylem ve preterm prematür membran rüptürü nedeniyle yatışı yapılan ve gebe polikliniklerinde takip edilen sağlıklı gebelerden oluşan 138 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin yaş, VKİ, gravida, parite, küretaj öyküsü, kronik hastalık varlığı, servikovajinal sürüntünün alındığı gebelik haftası, tanı konulduktan sonra doğuma kadar geçen süre, doğum yaptıkları hafta, doğum şekli, doğum ağırlığı, bebek cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, cinsiyet, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışları kaydedilmiştir. Servikovajinal sıvıdan alınan örnek ve venöz kandan alınan örnekten VDBP düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülerek üç grup karşılaştırıldı, doğumu öngörmedeki rolü ve neonatal sonuçları öngördürücü rolü değerlendirildi.

Bulgular: Serum VDBP’nin 0,26 ng/ml ve altında olmasının %61,84 sensitivite, %64,52 spesifite ile preterm doğumu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı (AUC = 0,629). CVF VDBP’nin 0,63’ün üstünde olmasının %81,58 sensitivite, %53,23 spesifite ile preterm doğumu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı (AUC=0,713). CVF VDBP’nin 0,44 ng/ml’nin üstünde olmasının %43,75 sensitivite, %94,44 spesifite ile tüm gruplarda doğuma kadar geçen latent sürenin 48 saatten kısa olmasını istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı (AUC=0,694). Erken doğum tehditi grubunda ise CVF VDBP’nin 0,42 ng/ml’nin üstünde olmasının %56,25 sensitivite %97,67 spesifite ile latent sürenin 48 saatten kısa olmasını istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı (AUC = 0,742). Tüm hasta grubunda CVF VDBP ile doğum haftası ($r = -0,199$) ve latent süre ($r = -0,190$) arasında zayıf ters yönlü korelasyon mevcut iken; serum VDBP düzeyi doğum haftası ($r = 0,404$) ve gebelik

haftası ($r = 0,454$) ile zayıf pozitif korele idi. PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin 0,81 ng/ml'in üzerinde olmasının %75 sensitivite, %78,26 spesifite ile erken preterm doğumu öngördüğü saptandı (AUC=0,766)

Sonuç: Çalışmamız CVF VDBP artmasının doğuma kadar geçen latent süreyi ve doğum haftasını kısalttığını ortaya koyarken; serum VDBP düzeyinin doğum haftası ve gebelik haftası ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği yönündeydi. Aynı zamanda PPRM grubunda CVF VDBP'nin yüksek spesifite ve sensitivite ile erken preterm doğumu öngördüğü saptandı. Bu hassas dengenin sınırlarını belirlemek ve VDBP'nin doğurganlık sonuçları için bir biyobelirteç veya doğurganlıkla ilgili tedaviler için hedef olarak potansiyel kullanımını tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, preterm rematür membran rüptürü, vitamin D bağlayıcı protein

ABSTRACT

Object: In our study, we aimed to investigate the role of vitamin D binding protein levels in maternal serum and cervicovaginal swab in predicting the time of delivery in pregnant women with preterm labor and PPRM and its relationship with neonatal outcomes. We also aimed to compare VDBP levels with other non-invasive systemic immune inflammatory index parameters.

Materials and Methods: This prospective cohort study was conducted between 01.10.2022 - 01.10.2023 in a single center at S.B.U Bursa High Specialization Training and Research Hospital. The study included 138 pregnant women who were hospitalized for preterm labor and preterm premature rupture of membranes at 24-37 weeks of gestation and followed up in pregnancy outpatient clinics. Age, BMI, gravida, parity, history of curettage, presence of chronic disease, gestational week at which cervicovaginal swab was obtained, time from diagnosis to delivery, week of delivery, mode of delivery, birth weight, infant gender, 1st and 5th minute APGAR scores, sex and neonatal intensive care unit hospitalization were recorded. VDBP levels were measured from cervicovaginal fluid sample and venous blood sample by ELISA method and the three groups were compared and their role in predicting delivery and neonatal outcomes were evaluated.

Results: Serum VDBP of 0.26 ng/ml or less predicted preterm labor with 61.84% sensitivity and 64.52% specificity (AUC = 0.629). CVF VDBP above 0.63 predicted preterm labor with 81.58% sensitivity and 53.23% specificity (AUC=0.713). CVF VDBP above 0.44 ng/ml predicted the latent period until delivery to be shorter than 48 hours in all groups with 43.75% sensitivity and 94.44% specificity (AUC=0.694). In the preterm labor threat group, a CVF VDBP above 0.42 ng/ml was statistically significantly predictive of a latent period shorter than 48 hours with 56.25% sensitivity and 97.67% specificity (AUC = 0.742). There was a weak inverse correlation between CVF VDBP and gestational week ($r = -0.199$) and latent period ($r = -0.190$), while serum VDBP level was weakly positively correlated with gestational week ($r = 0.404$) and gestational week ($r = 0.454$). In the PPRM group, a CVF VDBP level above 0.81

ng/ml predicted preterm labor with 75% sensitivity and 78.26% specificity (AUC=0.766).

Conclusion: Our study revealed that an increase in CVF VBP shortened the latent period until delivery and the gestational week of labor, while serum VBP level showed a weak positive correlation with gestational week of labor and gestational week. At the same time, CVF VDBP was found to predict preterm labor with high specificity and sensitivity in the PPROM group. Further studies are needed to determine the limits of this delicate balance and to define the potential use of VDBP as a biomarker for fertility outcomes or as a target for fertility-related therapies.

Keywords: Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, vitamin D binding protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum (PTD); 20 0/7 gebelik haftasından 36 6/7 gebelik haftasına kadar olan sürede gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır (1,2). Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ise 37. gebelik haftası öncesi doğum eylemi daha başlamadan amniyotik membranların yırtılmasına denir (3,4).

Tüm doğumların %12'si preterm doğum şeklinde olmaktadır (1). Preterm doğumların dörtte üçünün nedeni SPD ve PPRM'dur. Kalan %25'lik bölümünü ise fetal veya maternal komplikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen iatrojenik preterm doğumlar oluşturmaktadır (1,5) .

Preterm doğumun patofizyolojisi çoğunlukla maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın (HPAA) strese bağlı erken aktivasyonu, enfeksiyon ve/veya inflamasyon, desidual hemoraji ve patolojik uterus distansiyonu gibi 4 temel patolojiye dayanmaktadır. Spontan membran rüptürünün patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak preterm doğuma neden olabilen birçok patoloji PPRM'un etiyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (6).

Preterm doğum prenatal dönem mortalitenin %75'ine ve uzun dönem neonatal morbiditenin de %50'sinin nedeni olarak gösterilmektedir (3,5). Bu nedenle PTD ve PPRM'un tanısını erken koyup yönetmek ile prenatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amaçlanarak birçok inflamatur sitokinler ve çeşitli moleküller ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (7).

PTD ve PPRM tanısı için amniyosentez ile elde edilen amniyon mayisinde inflamatur belirteçler ölçülebilir. Ancak bu yöntemin invaziv olması, araştırmacıları alternatif noninvaziv veya minimal invaziv yöntemleri bulmaya itmiştir. Servikovajinal sıvı (CVF) amniyosenteze alternatif olarak kullanılabilir çünkü yapılan çeşitli çalışmalar intraamniyotik enfeksiyon-inflamasyon durumunda ve preterm doğumda CVF'de çeşitli inflamatur proteinlerin bulunabileceğini göstermektedir (8–10).

Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP); albümin, alfa-albumin ve alfa-fetoproteinin de dahil olduğu albüminoid ailesinin bir üyesi olup hepatositlerden sentezlenen 51-58 kDA'lık bir serum glikoproteinidir (11,12). VDBP'nin ana işlevleri

D vitamininin bağlanıp taşınması, ekstrasellüler ortamdaki aktinin temizlenmesi, lökosit C51 aracılı kemotaksis, makrofaj aktivasyonu ve osteoklastların uyarılmasıdır (11).

VDBP'nin üreme sağlığı ve endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS), preeklampsi ve gestasyonel diyabet (GDM) gibi birçok jinekolojik ve obstetrik patoloji ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak düşük seviyedeki VDBP düzeyleri endometriozis, infertilite, PKOS, spontan düşüklükler, GDM, preeklampsi, PTD ve IUGR ile ilişkili olduğu düşünülürken, servikovajinal sıvıda artan VDBP düzeyleri açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları ve PPRM ile ilişkilendirilmiştir (13). Bu nedenle VDBP'nin jinekolojik ve obstetrik açıdan etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda VDBP servikovajinal sürüntüdeki seviyesi ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin serumdaki seviyelerinin preterm eylem ve PPRM olan olgulardaki seviyelerinin doğumu öngörmedeki rolü araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

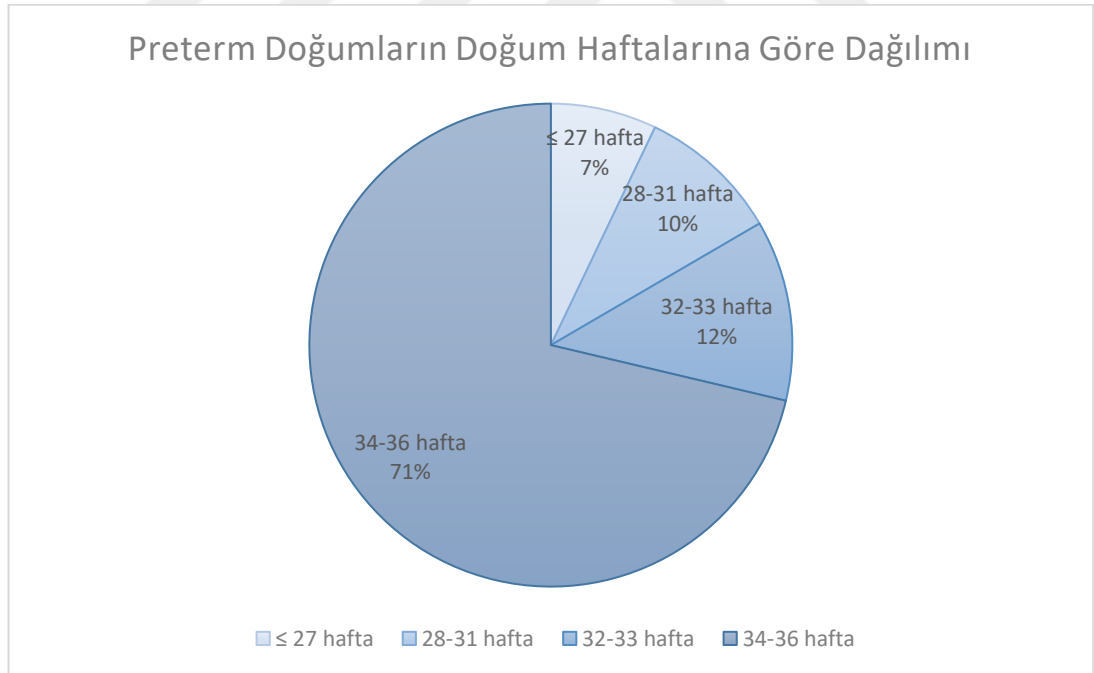
2.1. PRETERM EYLEM

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Preterm doğum (PTD); Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji(ACOG)’nin 2020 yılında yayınlanan son bültenine göre 20 0/7 gebelik haftasından 36 6/7 gebelik haftasına kadar olan sürede gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır (1,2). Başka bazı otorlere göre doğum sınırı ≥ 22 gebelik haftası ya da ≥ 500 gr doğum ağırlığı olarak kabul edilmektedir(14).

Preterm doğan bebekler mortalite ve morbiditelerine göre 4 alt gruba ayrılmışlardır;

1. 20 0/7 - 27 6/7 gebelik haftaları arası: İleri derece erken PTD(%6)
2. 28 0/7 - 31 6/7 gebelik haftaları arası: Çok erken PTD (%10)
3. 32 0/7 - 33 6/7 gebelik haftaları arası: Orta derece erken PTD (%12.7)
4. 34 0/7 - 36 6/7 gebelik haftaları arası: Geç PTD (%71.3) (Şekil 1)



Şekil 1. Preterm doğumların doğum haftalarına göre dağılımı (15,16)

Preterm eylem (PTE) tanısı konulabilmesi için düzenli uterus kasılmaları ile seyreden servikal dilatasyon ve servikal silinmeye ek olarak hastanın ilk başvurusu

sırasında en az 2 cm servikal açıklığa düzenli uterus kasılmalarının da eşlik etmesi gerekir (17).

PTE'nin yaklaşık olarak yarısında spontan preterm eylem (SPD), yaklaşık dörtte birinde ise preterm prematür membran rüptürü (PPROM) görülür, kalan dörtte birlik kısım ise anne ve fetal komplikasyonlar nedeniyle iatrojenik olarak gerçekleştirilir (1,5). İatrojenik olarak gerçekleştirilen doğumlara örnek olarak preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) gibi maternal veya fetal endikasyonlar sayılabilir (3).

SPD'lere yol açtığı düşünülen dört ana mekanizma vardır (bkz. Tablo 1). Bu mekanizmalar nedeniyle PTE, PPRM veya serviks uzunluğunda kısalmaya yoluyla PTD gerçekleşebilir.

Tablo 1. Spontan Erken Doğumların Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar (15)

SPONTAN ERKEN DOĞUMLARIN PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR
Maternal veya fetal stres nedeniyle hipotalamo-hipofizer-adrenal aksıta erken aktivasyon (%30)
Enfeksiyon veya inflamasyonlar (%40)
Plasenta dekolmanı veya desidual kanamalar (%20)
Uterusta mekanik gerilme (%10)

Klinik olarak PTE tanısı konulan gebelerin %10'undan daha azının başvurudan sonraki 7 gün içinde doğum yaptıkları görülmüştür (17).

Tüm doğumların %12'si PTD şeklinde olmaktadır(1). PTD perinatal dönemdeki mortalitenin %75'ine ve yenidoğanın solunum sıkıntısı (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC), intraventriküler kanama (IVH) ve uzun dönem neonatal morbiditenin %50'sine yol açmaktadır(3,5). Gebelik haftası 22 haftadan 37 haftaya arttıkça PTD'nin kısa ve uzun dönem komplikasyonları giderek azalmaktadır.

Bütün bu durumlar göz önüne alındığında, PTE'nin erken tanısı ve PTD'nin engellenmesi klinikte önemli bir yer edinmektedir.

PTD'nin tanı ve yönetimi için öncelikle gestasyonel yaşı doğru belirlemek gerekir. Gestasyonel yaş kadının son adetinin ilk gününe (SAT) göre hesaplanır. Gebeliğin ilk 8 haftasında yapılan ultrasonografi baz alındığında SAT'a göre ≥ 5 gün,

9-15 gebelik haftası ultrasonografisi baz alındığında ise SAT'a göre ≥ 7 gün fark varsa, gestasyonel yaş ultrasonografik ölçümlere göre hesaplanır (18). SAT'ın bilinmediği durumlarda da gestasyonel yaşın hesaplanması için ultrasonografi ölçümleri kullanılabilir. İlk trimester için baş-popo mesafesi (CRL) ve daha sonraki trimesterler için ise biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi ultrasonografik ölçümler kullanılmaktadır. Ancak gebelik yaşı belirlenmesinde her ultrasonografik ölçümün güvenilirliği farklıdır. Özellikle son trimesterde güvenilirlik aralığı 4 haftaya kadar çıkmaktadır (19).

Eski tarihlerde, PTD riski bulunan kadınların doğum yapmalarını önlemeye yönelik farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında yatak istirahati, cinsel penetrasyon ve orgazmdan kaçınma ve oral hidrasyon yer almaktadır. Ancak bu yöntem ve tedavilerin etkinliğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (20,21).

Günümüzde gebeliğin devamını sağlamak için önerilen farmakolojik yöntemler, uterus kasılmalarını azaltmak için kullanılan tokolitik ajanların yanında intrauterin bakteriyel enfeksiyonların tedavilerini de kapsamaktadır. Neonatal sonuçları düzeltmeye yönelik olarak kullanılan terapötik ajanlar arasında fetal akciğerlerin ve diğer organ sistemlerinin gelişmesi için antenatal kortikosteroidler ve nöroprotektif olarak kullanılan magnezyum sülfat yer alır(17).

PTE ile gelen gebelerin %30'u kendiliğinden düzelir ve şikayetleri geriler(22). Ayrıca PTE ile hastaneye yatışı yapılan gebelerin %50'si miadında doğum yapar (23). PTD olasılığını azaltmak amacıyla yapılan müdahaleler, doğumun gecikmesinin yenidoğana fayda sağlayabileceği gebelik haftasındaki kadınlara yapılmalıdır. Tokoliz ile doğum süresi yaklaşık olarak 48 saat geciktirilebileceği için bu 48 saatlik gecikmeden fayda sağlayabilecek fetüsleri olan kadınlara tokoliz uygulanmalıdır (24).

PTD'yi önlemek amacıyla uygulanan tokoliz için üst sınır genellikle 34 gebelik haftası olarak kabul edilir (17).

Tokoliz uygulamasında kar-zarar ilişkisi gözetilmelidir. Yani hamileliğin uzamasına bağlı anne ve fetusa yönelik risklerin veya ilaçlara bağlı gelişen risklerin PTD sonucu oluşan risklerden fazla olduğu durumlarda tokoliz tercih edilmemelidir. (bkz. Tablo 2)

Tablo 2. Tokolizin Kontrendike Olduğu Durumlar(17)

TOKOLİZİN KONTRENDİKE OLDUĞU DURUMLAR
İntrauterin fetal ölüm Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali Güven vermeyen fetal iyilik hali Şiddetli preeklampsi ve/veya eklampsi Maternal hemodinamiyi bozan kanama Koryoamniyonit Erken membran rüptürü* Maternal kontrendikasyonlar (Tokolitik ajana özgü)
*Annede herhangi bir enfeksiyon belirtisi olması koşuluyla intrauterin kortikosteroid uygulama veya maternal transport gerekliliği halinde tokoliz düşünülebilir.

Uterin kasılmaların olduğu ancak servikal değişikliklerin olmadığı kadınlarda PTD'yi önlemek için profilaktik tokoliz uygulanmasını destekleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle 2 cm'den az servikal dilatasyonu bulunan kadınlarda tokoliz uygulanmamalıdır(25).

2.1.2. Epidemiyoloji

PTE antenatal döneminde hastane yatışlarının en sık nedenidir. PTE'nin tüm gebelikler içinde insidansı %6-15 olarak saptanmıştır, bunların %40-50'si SPD olarak görülürken %25'i PPRM olarak klinikte karşımıza çıkar (26).

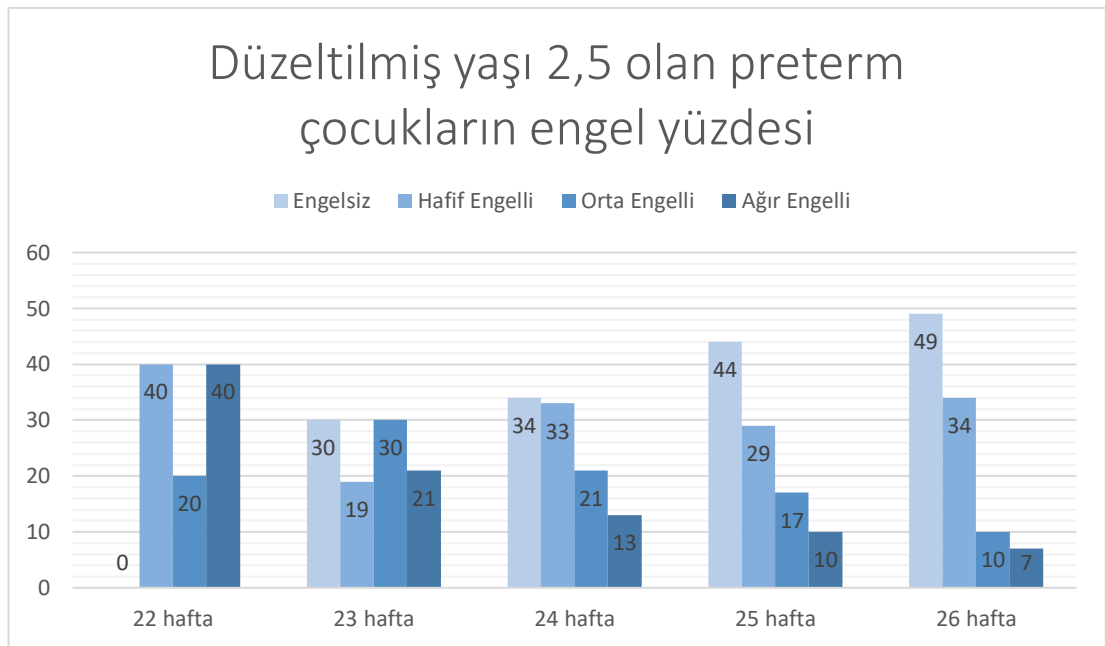
Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 yılına ait verilerine göre tüm dünyada yenidoğan bebeklerin %11'i (14,9 milyon bebek); Avrupa'da doğan bebeklerin ise %11,97'si prematüre doğmaktadır (a.ö/a.p). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü'nün 2018 verilerine göre Türkiye'de prematüre doğum oranı %15,6'dır (27).

2.1.3. Preterm Doğumla İlişkili Mortalite ve Morbidite

5 yaş altı ölümler incelendiğinde önemli bir kısmını erken doğum ve prematürite oluşturmaktadır. PTD'nin erken ve geç dönem komplikasyonları nedeniyle her yıl tüm dünya genelinde yaklaşık olarak 1 milyon çocuk yaşamını kaybetmektedir. Yenidoğan ölümlerinin %35'inin tek nedeni PTD olduğu gösterilmiştir (14).

Tüm dünya geneline bakıldığında PTD'lerin %60'ından fazlası Afrika ve Kuzey Asya'da görülür. Gelişmekte olan ülkelerdeki doğumların %12'si, gelişmiş ülkelerdeki doğumların ise %9'u preterm gerçekleşmektedir. Ancak, sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde dünyaya gelen preterm bebeklerin tamamına yakını hayatta kalırken; sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşmada yetersizlik nedeniyle preterm doğan bebeklerin yarısı hayatını kaybetmektedir. Bu ülkelerde preterm doğup hayatta kalan bebeklerin büyük bir kısmı ise ömür boyu prematüritenin geç dönem komplikasyonları ile mücadele etmektedirler (28).

2004-2007 yılları arasında İsveç'te yapılan bir çalışmada 22-26 hafta arası doğup 2,5 yaşa gelen çocukların engellilik oranları Şekil 2'de gösterilmiştir (29). Bu çalışmada da görüldüğü üzere doğum haftası ilerledikçe yenidoğanda uzun dönem morbidite görülme oranı azalmaktadır.



Şekil 2. Düzeltilmiş yaşı 2.5 olan preterm doğan çocukların engellilik yüzdeler

2.1.4. Patofizyoloji

Preterm ve term doğum temel olarak aynı mekanizmanın aktivasyonu ile başlar. Ancak termde spontan doğumda fizyolojik bir aktivasyonu söz konusu iken, PTD’de bu aktivasyon kısmen veya tamamen patolojik nedenlerden ötürü olmaktadır. Erken doğumun patofizyolojisi en az dört temel patolojiye dayanmaktadır;

- Maternal veya fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın (HPAA) strese bağlı erken aktivasyonu
- Enfeksiyon ve/veya genital sistem florasındaki değişikliğe bağlı gelişen abartılı inflamatuvar yanıt
- Desidual hemoraji
- Patolojik uterus distansiyonu

Bu dört mekanizma PTD veya PPRM klinik olarak oluşmadan çok önce başlayabilir.

2.1.4.1. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın strese bağlı erken aktivasyonu:

Fetal stres, uteroplental yetmezlikten kaynaklanır. Uteroplental yetmezliğin ciddi olması durumu klinik olarak kendini preeklampsi veya IUGR olarak gösterebilir. Bu durumlardaki gebeliklerin SPD veya endike PTD ile sonuçlanma olasılığı artar (30,31).

İlk gebeliklerinde SPD yapan gebeler, ilk gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon yaşamayan gebeler ile karşılaştırıldığında sonraki gebeliklerinde PTE, preeklampsi ve IUGR gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar. İlk gebeliklerinde SPD ne kadar erken olursa, sonraki gebeliklerdeki bu tarz komplikasyonların görülme olasılığı o kadar artar (32).

Annede major psikososyal stres, HPAA’yı aktive ederek SPD riskini bir miktar arttırabilir, ancak bu ilişki fetal strese gözlenenenden daha azdır (33,34).

Fetal veya maternal stres, fetal HPAA’nın erken aktivasyonu sonucu bir dizi hormonal değişikliğe yol açarak SPD ile sonuçlanabilir. Bu hormonal değişiklikler;

- Strese bağlı plasental kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı artar (35).
- Annede hipotalamustan salınan CRH, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır, kortizolün adrenal bezden salgılanmasını tetikler.

Bu durum da negatif feedback mekanizması ile hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH salınımını baskılar. Ancak plasental CRH sekresyonu kortizol tarafından pozitif feedback mekanizması ile uyarılır (36). Aynı zamanda plasental CRH amniyokoryon ve desiduayı prostoglandin salınımı için uyarır ve bunlar ikincil bir pozitif feedback mekanizması ile CRH salınımını uyarır (37).

2.1.4.2. Enfeksiyon ve/veya genital sistem florasındaki değişikliğe bağlı gelişen abartılı inflamatuvar yanıt:

Amniyon zarının intakt olduğu PTE'nin en sık sebebi intraamniotik enfeksiyonlardır. İntrauterin enfeksiyonlar erken doğumların yaklaşık %25'inin sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır(38).

Annede oluşan sistemik enfeksiyonlar PTE'yi tetikleyebilir. Bakteriler plasental yolla, serviksten asendan yolla, batin içerisinden retrograd yolla intrauterin dokulara ulaşır enfeksiyonlara neden olurlar. Enfeksiyonların etkeni olan bakteriler fosfolipaz A2 salgılar. Fosfolipaz A2 prostoglandin sentezine yol açarak uterus kasılmalarını uyarır (39).

Bazı mikroorganizmalar (örn. Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides ve Enterobakter) fetal membranları parçalayabilme özelliği bulunan proteazlar, kollajenazlar ve elastazlar üretebilirler. Bu enzimler de PPRM'a ve ardından spontan veya endike PTD'ye sebebiyet verir (40).

Bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşan maternal-fetal inflamatuvar yanıt uterotonik etkilere yol açarak PTE'yi tetikleyebilir (41).

Erken doğum yapan ve membranları intakt olan hastaların amniyon sıvısında proinflamatuvar mediatör seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (42).

2.1.4.3. Desidual hemoraji:

PTD yapan kadınların plasentaları incelendiğinde en sık görülen patoloji fetomaternal vasküler lezyonlardır. Desidual hemoraji, desidual tabakadaki kan damarlarının hasar görmesi sonucu oluşur. Klinikte karşımıza vajinal kanama veya retroplasental hematoma olarak çıkar. PTD ve PPRM riskini artırır (43).

2.1.4.4. Patolojik uterus distansiyonu:

Çoğul gebelikler ve polihidroamnios gibi uterus distansiyonunu artıran durumlar myometriyal gerilmeyi artırarak oksitosin reseptörlerinin upregülasyonuna yol açar. Ayrıca fetal membranların gerilmesi sonucu inflamatuvar sitokinlerin ve prostaglandinlerin salınımı artar. Bütün bu durumlar da erken servikal olgunlaşma yol açarak PTE'ye neden olur (44).

2.1.4.5. Diğer patojenik yollar:

2.1.4.5.1 Servikal yetmezlik:

ACOG'a göre servikal yetmezlik, 2. trimesterde annenin sancıları olmaksızın ve herhangi bir açıklanabilen patoloji olmadığı halde serviksin hamileliğin devamını sağlayamaması durumudur(45). Tek bir gebelikte de ortaya çıkabilmektedir ancak ardışık gebeliklerde oluşması tanıyı doğrular.

Spontan abortusların %0,2'si, 2. Ve 3. trimesterde görülen gebelik kayıplarının %16-20'si ve tekrarlayan gebelik kayıplarının %8-15'i servikal yetmezlik nedeniyle oluşmaktadır(46). Servikal yetmezliğin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Servikal konizasyon, servikal lezyonların eksizyonu, loop elektrocerrahi eksizyonu, geçirilmiş obstetrik laserasyonlar, serviksin mekanik olarak dilate edilmesi servikal yetmezlik riskini artıran müdahalelerdir(47). Ayrıca bağ dokusu hastalıkları ve yapısal uterin anomalilerin de servikal yetmezlik riskini arttırdığı düşünülmektedir(45).

2.1.4.5.2. Genetik varyant:

Kendisi spontan preterm olarak doğan kişilerin hamilelikte PTE yaşama ihtimali artar ve kız kardeşleri SPD yaşayan kişilerin gebeliklerinde de risk %80 artar (48).

2.1.5 Risk Faktörleri

PTE risk faktörlerinin (bkz. tablo 3) bilinmesi, erken tanı koymaya ve tedavi edip PTD insidansını azaltmaya katkı sağlar.

Tablo 3. Preterm Doğum Risk Faktörleri (49,50)

MATERNAL ÖYKÜ VE ÖZELLİKLER	MEVCUT GEBELİKLE İLGİLİ ÖZELLİKLER
Maternal yaş (<18 yaş, ≥35 yaş)	Maternal anemi
Gebelik öncesi maternal kilonun <50 kg olması	Antenatal kanama
Maternal obezite	İnvitro fertilizasyon gebelikleri
Düşük sosyoekonomik seviye	Çoğul gebelikler
İki gebelik arası ≤6 ay olması	Poli/oligohidroamnios
Preterm doğum öyküsü	Plasental yetmezlik
İkinci trimesterde düşük öyküsü	Plasenta previa
Annenin preterm doğmuş olması	İnflamasyonlar ve enfeksiyonlar
Annede kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olması	Kısa serviks (32. Gebelik haftasından önce servikal uzunluğun <25 mm olması)
Maternal tütün veya madde kullanımı	
Genetik faktörler	
Maternal stres	
Uterin anomaliler	
Servikal müdahale öyküsü	
Endoservikal polip	

Tekil gebelikler için PTD'nin en önemli risk faktörleri PTD öyküsü ve 22-24. gebelik haftalarında servikal uzunluğun 25 mm'den küçük olması olarak kabul edilmektedir (51). İlk gebeliği PTD olarak sonuçlanan bir kadının sonraki gebeliğinde PTD görülme ihtimali diğer gebelere göre 3 kat artmıştır. 2 kez PTD yapan kadınların ise 1/3'ünden fazlası bir sonraki gebeliklerinde PTD yapar (15). Riskin büyüklüğü geçirilmiş PTD'nin nedeni, gebelik haftası ve tekrarlama sayısına göre değişir (bkz. Tablo 4) ve tekrarlayan PTD'ler genellikle benzer gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır.

Tablo 4. Geçirilmiş spontan preterm doğum öyküsüne göre mevcut gebelikte haftalara göre preterm doğum görülme sıklığı (52)

	28. gebelik haftasından önce PTD görülme sıklığı	32. gebelik haftasından önce PTD görülme sıklığı	37. gebelik haftasından önce PTD görülme sıklığı
Geçirilmiş PTD yok	0,23	0,85	8,8
23-27 hafta PTD öyküsü	5,1	10,2	7,1
28-34 hafta PTD öyküsü	3	5,4	24
35-36 hafta PTD öyküsü	1,2	3,5	20,9

2014 yılında yapılan bir çalışma ile PTD'nin birden fazla etiyolojiye sahip bir sendrom olduğu öne sürülmüştür. Bu etiyolojiler uterusun aşırı gerilmesi, enfeksiyon veya inflamasyon ya da vasküler hastalıklardır(53). Özellikle enfeksiyona ve inflamasyona sekonder gelişen immün yanıtlar PTE ile yakından ilişkilidir. Ancak şu ana kadar erken doğum antibiyoterapi ve antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmemiştir (54).

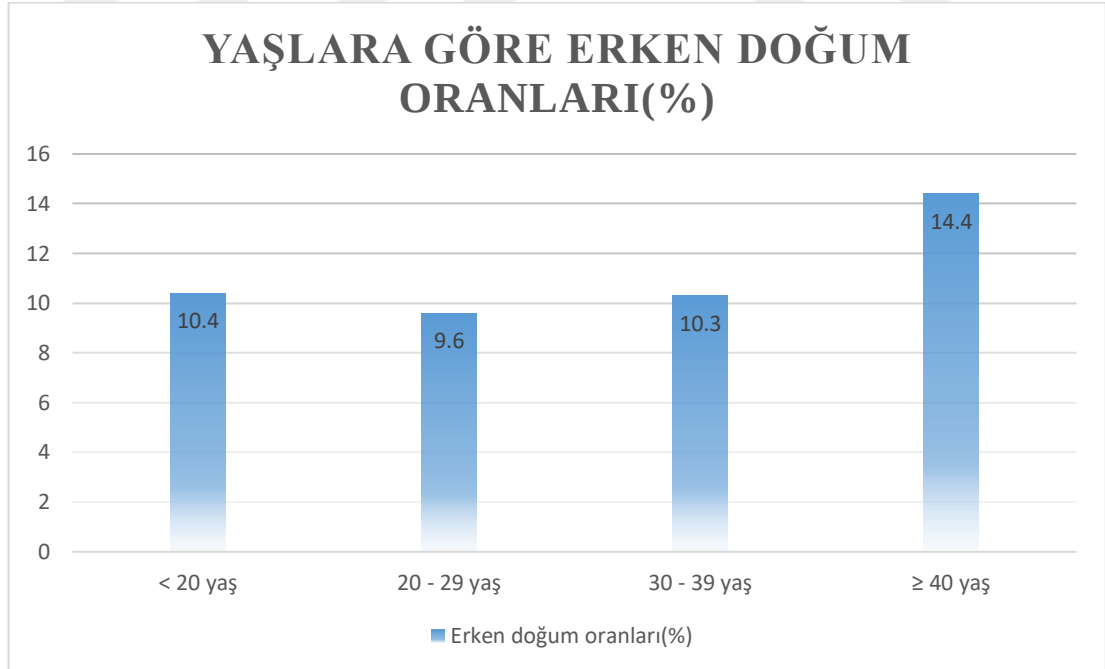
Normal bir gebelikte maternal immün sistem, hem fetüsü mikrobiyal enfeksiyonlara karşı korumak amacıyla doğuştan ve edinilmiş immün mekanizmaları aktive etmeli hem de bu mekanizmanın fetusu reddetme olasılığını dengelemelidir(55). Normal bir gebelikte doğum, uterusun hareketsiz durumundan kasılma durumuna geçişiyle başlatılır. Bu değişimde sinyallerde antiinflamatuardan, proinflamatuvar yollara doğru geçişinin de etkili olduğu düşünülmektedir(56). Sistematik bir literatür taramasında, term doğumda proinflamatuvar sitokinlerin bulunduğu ancak antiinflamatuvar sitokinlerin neredeyse hiç bulunmadığı öne sürülmüştür(57). Bu nedenle preterm doğumun tahmin edebilmesini sağlayacak biyobelirteçler aranmaktadır.

Koryoamniyonit; enfeksiyon veya inflamasyonlarla ilişkili olarak spontan preterm eyleme neden olabilir. Genellikle intraamniotik enfeksiyona bağlı oluşan koryoamniyonit, maternal ateş, lökositoz, taşikardi, uterin hassasiyet ve erken membran rüptürü ile fetal zar yapılarının inflamasyonudur(58). Çoğunlukla asendan yolla vajinal bakterilerden kaynaklanmaktadır ancak etken her zaman tam olarak belirlenemez.

Genellikle intrauterin ortam sterildir, ancak PTD yapan birçok gebeden alınan amniyotik sıvı kültüründe çeşitli mikroorganizmalar saptanmıştır. Bu bakteriyel bulaşın vajinal kanaldan olabileceği gibi ağız boşluğundan veya gastrointestinal sistemden kaynaklanması da mümkündür(59). Amniyotik sıvıda mikroorganizmalara ek olarak nötrofiller ve T hücreleri de bulunmaktadır ve bu durum mikroorganizmaların yok edilmeye çalışıldığını gösterir(60).

17 kohort çalışmasının meta-analizinde gebelikte tedavi edilmeyen asemptomatik bakteriürinin düşük doğum ağırlığının ve PTD oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür, ancak demografik ve sosyal faktörler de işin içine girdiği için artan riskin diğer faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür(61,62). 25.000’den fazla doğumun prospektif olarak incelendiği Cardiff Doğum Araştırması’nda demografik ve sosyal faktörlere göre sınıflandırıldığında asemptomatik bakteriürinin PTD ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir(63).

Çok genç anne yaşı ve ileri anne yaşı PTD riskini artırır. Amerika Birleşik Devletleri’nin 2018-2020 yılları arası verilere göre gebelik yaşları ve PTD oranları arasındaki ilişki Şekil 3’te gösterilmiştir (64).



Şekil 3. Yaşlara göre erken doğum oranları

2018 yılında yapılan bir kohort çalışmasına göre 20-24 yaş arası gebelikler daha çok spontan preterm eylemken, 40 yaş üstü gebelikler daha çok iatrojenik kökenlidir(65).

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 18,5'den düşük olması ve 30'dan fazla olması preterm doğum riskini artırmaktadır. Obezitenin özellikle aşırı erken doğum riskini ciddi bir şekilde artırdığı gözlenmiştir(66).

PTD riski ve genetiğin ilişkisinin incelendiği bir retrospektif çalışmada preterm annelerin bebeklerinin de PTD riskinin arttığı görülmüştür. Annelerin doğdukları gebelik haftası ile preterm doğum yapma risklerinin ters orantılı olduğu saptanmıştır(67).

Ardışık iki gebelik arası sürenin kısa veya aşırı uzun olması olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir bu nedenle WHO gebelik planlamadan önce canlı doğum ile 2 yıl, düşük veya kürtaj ile de en az 6 ay süre olmasını önermektedir (68).

Maternal anksiyete ve stres hali, HPAA'yı tetikleyerek nöroendokrinolojik mekanizmaları aktive eder ve biyolojik stres mekanizmasını tetikler(69). Maternal anksiyete ayrıca gebelikte tütün ve alkol gibi psikoaktif maddelerin kullanılma olasılığını arttırabilmesi yönüyle de PTD'ye neden olabilmektedir (70).

Mevcut gebelikte yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması durumunda kendiliğinden gebe kalanlara göre PTD riskinin bir miktar arttığı görülmüştür(bkz. Tablo 5).

Tablo 5. Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanlarda ve kendiliğinden gebe kalanlarda preterm doğum görülme oranları (71,72)

SONUÇ	Yardımcı üreme tekniği ile gebelik (%)	Doğal yollarla elde edilen gebelik (%)
37 haftadan önce preterm doğum	%11-12	%5-6
32 haftadan önce preterm doğum	%2-3	%0,7-1

Çoğul gebelikler tüm gebeliklerin sadece %2-3'ünü oluşturur, ancak çoğul gebelikleri %17'si 32-37 gebelik haftaları arasında, %23'ü ise 32. gebelik haftasından önce sonlanmaktadır(73).

Mevcut gebelikte bulunana plasenta previa, plasenta akreata spektrumu, vasa previa, Oligohidroamnios/polihidroamnios, PPRM, preeklampsi, kontrolsüz gestasyonel diabetes ve gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi obstetrik komplikasyonların görülmesi PTD riskini artırır (74).

Gebelikte 16-28 haftalarda bakılan TV-USG (transvajinal ultrason) ile ölçülen serviksin kısa olduğu tespit edilen gebelerde SPD riski artar. Servikal uzunluk ne kadar kısa ise PTD riski o kadar yüksek olur (75). (bkz. Tablo 6)

Tablo 6. <35 gebelik haftasında servikal uzunluğun oluşturduğu göreceli preterm doğum(PTD) riski (75)

Servikal Uzunluk(mm)	PTD'nin göreceli riski	Güven aralığı
≤ 35 mm	2,35	1,41 - 3,89
≤ 30 mm	3,79	2,32 - 6,19
≤ 26 mm	6,19	3,84 - 9,97
≤ 22 mm	9,49	5,95 - 15,15
≤ 13 mm	13,99	7,89 - 24,78

Geçirilmiş servikal konizasyonla, servikal lezyonların eksizyonu ve loop elektrocerrahi eksizyonu da geç düşüklerle ve PTD riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu durumlar servikal bezlerin kaybıyla enfeksiyona meyilli ve servikal skar kaynaklı servikal plastisite kaybı nedeniyle PTD riskini artırır(76).

2013 yılında yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analize göre konjenital uterin anomaliler PTD riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur. PTD için septat uterusun odds oranı(OR) 4,06, bikornuat uterusun OR 4,98, unikornuat uterusun OR ise 3,74'tür. Yani PTD riskini en çok artıran konjenital uterin anomali bikornuat uterusudur(77).

İlk trimesterde kanama olması durumunda hem SPD hem de iatrojenik PTD riski artmaktadır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada ilk trimesterde kanaması olan gebelerde PPRM, plasental dekolman ve preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir (78).

2016 yılında yayınlanan 21 çalışmanın dahil edildiği kapsamlı bir meta-analize göre ilk trimester düşük sonrası D&C(dilatasyon kürtaj) uygulanan kadınlarda uygulanmayanlara göre PTD riski artmıştır(79).

1998 yılında yapılan bir çalışmada tütün kullanımının 33-36 gebelik haftaları arası PTD riskindeki artıştan çok ≤ 32 gebelik haftasının PTD riskini arttırdığı görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada tütün kullanımının iatrojenik PTD'den ziyade SPD ile ilişkili olduğu saptanmıştır(80). Gebelik haftasından bağımsız olarak sigara kullanan her gebe kadına sigarayı bırakması önerilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre gebeliğin ilk 6 ayında sigaranın bırakılması durumunda PTD riskinin artmadığı gözlemlenmiştir(81).

Gebeliğin herhangi bir döneminde madde kullanımı (örneğin kokain, alkol, tolüen) preterm doğum riskinde artışa neden olmaktadır(82).

Fetal malformasyonlar preterm doğum riskini artırmaktadır, özellikle polihidroamniosa neden olabilen malformasyonlar polihidroamniosa bağlı olarak preterm doğum riskini daha fazla artırır(83).

2.1.6. Preterm Doğum Eyleminin Semptomları

ACOG'a göre PTE, 37. gebelik haftasından önce servikal değişiklikler ve düzenli uterin kasılmaların olması şeklinde tanımlanır(17).

Kasılmalara ek olarak klinisyeni uyarması gereken diğer semptomlar Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Preterm Doğum Semptomları(84)

Preterm Doğum Semptomları
Uterus kontraksiyonları
Bel ve sırt ağrıları
Adet sancısına benzeyen kramplar
Pelvik bölgede veya vajinada bası hissi
Suprapubik bölgede bası hissi
Barsak ve karın ağrıları
Vajinal akıntının vasfında değişiklik (ani sulu vajinal akıntı, pembe veya hafif kanlı vajinal akıntı)
Vajinal lekelenme
Fetal hareket sıklığında değişiklik
İdrar yaparken yanma ve sık idrara çıkma

1990 yılında 37. gebelik haftasından önce olan 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre PTD tanısı konulan hastalarda en sık görülen semptomlar sırasıyla uterus kontraksiyonları (%71), pelvik bölgede bası hissi(%50), bel ve sırt ağrıları(%47), vajinal akıntı miktarında artma(%45) ve adet sancısına benzeyen kramplardır(%43) (84).

PTE ve PTD'yi öngörmede uterus kasılmalarının sıklığı ile ilişkisini sorgulamak amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmada; 35. gebelik haftasından önce doğum yapan kadınlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Ancak uterus kasılma sıklığı ölçülmesinin PTD'yi öngörme açısından hem sensitivitesi hem de pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak PTD riski taşıyan gebelerin sadece uterus kontraksiyonları olmasının PTD ile bir ilişkisi bulunmamıştır(85).

2.1.7. Preterm Doğum Eyleminin Tanısı

ACOG'a göre PTE'in tanısı, servikal açılmalarla veya efasman ile birlikte görülen düzenli uterus kontraksiyonları veya ≤ 2 cm servikal açıklıkla seyreden düzenli uterus kontraksiyonları görülmesi halinde konulur(17).

Perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni PTD olduğu için erken tanı konulması çok önemlidir. Çünkü tokolitik tedavi için doğru zamanı belirlemek gerekir. PTE başladıktan sonra servikal açılma artmadan önce tedaviye başlamak gerekir(86).

Klasik olarak PTD'nin önlenmesi amacıyla öncelikle yüksek riskli gebeler belirlenir, bu hastalar eğitilir, uterus kasılmaları için kendi kendine palpasyon öğretilir ve sık vajinal tuşenin önemi vurgulanmaktadır(87).

Servikal dilatasyon ve efasman olmadan önce PTE'nin gerçek mi yalancı mı olduğunun ayrımını yapmak zordur. Tek başına uterus kontraksiyonlarının olması tanıyı koydurmaz, çünkü bu kontraksiyonlar Braxton-Hicks kontraksiyonları (düzensiz, ağrıyla veya ağrısız görülebilen kasılmalar) olabilir(88). Bu hastalarda tanıyı koymaya yardımcı olabileceği için vajinal tuşe ile servikal olgunlaşmanın seviyesinin belirlenmesi ve TV-USG ile servikal uzunluğun ölçülmesi önerilmektedir.

Yapılan bir çalışmada geçirilmiş SPD'si olan gebelerde, 22-24. gebelik haftalarında servikal uzunluk < 25 mm olması veya servikovajinal sıvıda bakılan fetal

fibronektinin (fFN) pozitif olması durumunda 32. gebelik haftasından önce doğum yapma riski %50 olarak bulunmuştur(89).

Bütün gebelere özellikle herhangi bir risk faktörü bulunan gebelere (bkz. Tablo 3) ayrıntılı fetal ultrasonografik incelemenin yapıldığı 18-24. gebelik haftalarında TV-USG ile servikal uzunluğun hesaplanması önerilmektedir(49). Usulüne uygun olarak yapılan ölçümlerde serviksin <25 mm olarak bulunması kısa serviks tanısını koydurur.

2.1.7.1. Uterus aktivitesinin monitörize edilmesi

PTD riski yüksek olan gebelerde kendi kendine palpasyon ile uterus kasılmasının takibi veya kardiyotopograf ile uterus kontraksiyonlarının saptanması şeklinde monitörizasyon yapılabilir.

1992-1996 yılları arasını kapsayan 3455 gebenin dahil edildiği bir çalışmada günlük uterin kendi kendine palpasyon ve haftalık hastanede kardiyotopograf ile uterin kontraksiyon kontrolü karşılaştırıldığında, her iki durumun da PTD'nin önlenmesinde birbirleri üzerine üstünlükleri saptanmamıştır ve her ikisinin de PTD riskini anlamlı olarak azaltmadığı görülmüştür(86).

Kendi kendine palpasyonda hem tam anlamıyla kontraksiyonların takip edilmesi mümkün değildir hem de gebede ve ailesinde stres artışına neden olmaktadır. Kardiyotopografi yöntemi de göreceli olarak daha maliyetlidir ve gereksiz tokolitik müdahale riskini arttırmaktadır.

2.1.7.2. Vajinal muayene ve spekulum muayenesi

Vajinal tuşe ile sadece servikal değişiklikler saptanabilmektedir. Servikal olgunlaşmayı saptamak için klinikte en çok modifiye Bishop skoru kullanılmaktadır (Tablo 8). 32-36. Gebelik haftalarında Bishop skoru 4-8 olan gebelerin %13'ünde gebeliğin 7 günden daha uzun süre devam ettiği, skoru 0-3 olan gebelerin %89'unda gebeliğin 7 günden daha uzun süre devam ettiği görülmüştür(90).

Tablo 8. Modifiye Bishop skorlaması(91)

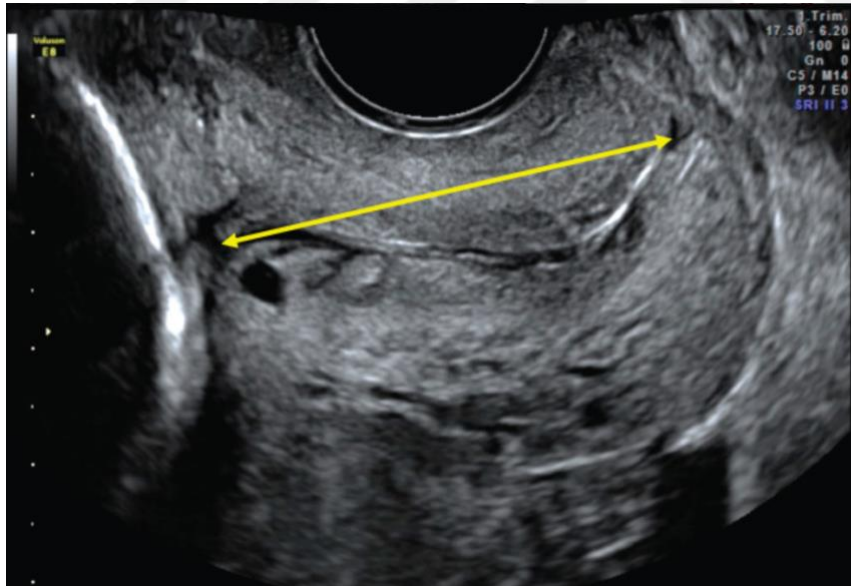
	0	1	2	3
Dilatasyon(cm)	Yok	1-2 cm	3-5 cm	≥ 5 cm
Efasman(%)	$\leq \%30$	$\% 40-50$	$\% 60-70$	$\geq \% 80$
Serviksin kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	
Serviksin pozisyonu	Posteriorda	Orta hatta	Anteriorda	
Baş seviyesi	-3	-2/-1	0	+1/+2

2.1.7.3. Ultrasonografi ile değerlendirme

2.1.7.3.1. Transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi:

22-24. gebelik haftalarında servikal uzunluğun 25 mm'den küçük olması olarak yani kısa serviksin varlığı spontan preterm doğumun en güçlü risklerinden biridir. Serviks ne kadar kısaysa preterm doğum riski o kadar yüksektir.

Servikal uzunluk gebelik haftasının artmasıyla fizyolojik olarak kısalmaktadır bu nedenle servikal kısalık ne kadar erken tespit edilirse preterm doğum riski de o kadar yüksek olur(92).

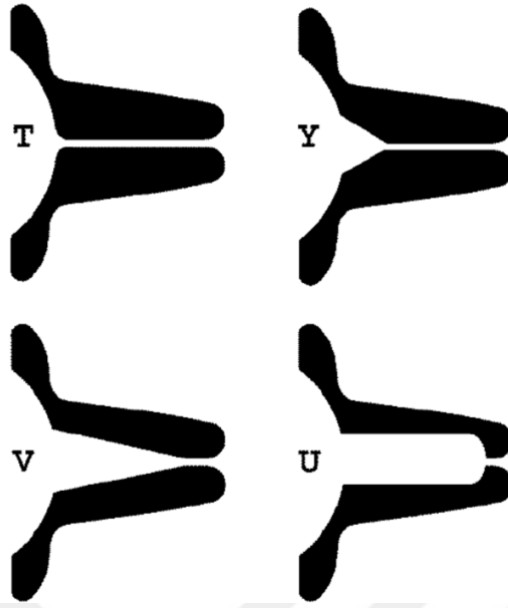


Şekil 4. Normal bir serviksin transvajinal ultrasonografide görüntüsü (93)

Doğru ölçüm tekniği;

- 14. Gebelik haftası sonrası,
- Mesane boşaltılmış olmalı,
- Ultrason probu servikse dayanmadan alınan uzunlamasına serviks görüntüsünde internal servikal os ile eksternal servikal os arası mesafe ölçülür.
- Görüntü serviks morfolojisinin kolaylıkla anlaşılabilmesi için yeterince büyütülmelidir. Serviks ekranın %50-75'ini kaplamalıdır.
- Özellikle daha uzun olan servikslerin servikal kanalı eğri görüntü oluşturabilir. Bu durumda da eğrilik yokmuşçasına internal os ile eksternal os arası ölçülür.
- Ardışık 3 ölçüm yapılır ve bunların en kısası kabul edilir.
- > 50 mm olan ölçümler alt uterin segment kontraksiyonuna bağlı olabileceği için gerçek uzunluğu göstermeyebilir(49,93).

TV-USG ile servikal hunileşme(funneling) görüldüğü durumda servikal yetmezlikten şüphelenmek gerekir. Servikal hunileşme, TV-USG'de huninin lateral kenarı boyunca ölçüldüğünde, amniyotik membranların internal osa doğru 5 mm'lik protrüzyonu şeklinde tanımlanır(94). Servikal olgunlaşma arttıkça servikal hunileşmenin şekli değişir. T şeklinde serviks hunileşmenin olmadığı durumu gösterir. Servikal olgunlaşmayla birlikte amniyotik membranın kapalı olan eksternal os ile kapalı internal osa doğru çıkıntı yaptığı Y şekline gelir. Amniyotik membranın yaptığı çıkıntının eksternal os seviyesine ulaştığı durumda da V şeklinde serviks görülür. Servikal olgunlaşmanın son aşamasında ise hunileşme U şeklinde görülür(95).



Şekil 5. Servikal hunileşme şekilleri diagramı(96)



Şekil 6. Servikal hunileşme seviyelerinin transvajinal ultrasonografi görüntüsü (96)

2.1.7.3.2. Diğer ultrasonografi parametreleri:

Son dönemde PTD'yi öngörmek amacıyla alternatif olabilecek bir takım ultrasonografik ölçümler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle uteroservikal açı (UCA) ölçümü ve alt uterin segment myometriyal kalınlık ile ilgili çalışmaların daha anlamlı olduğu görülmüştür.

İkinci trimester gebe popülasyonunda yapılan bir çalışmada anterior uterin segment ve servikal kanal arasında oluşan açının doğum haftası ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda preterm doğum yapan kadınların 24. gebelik haftasında bakılan UCA'nın anlamlı ölçüde geniş olduğu saptanmıştır(97).

Degani ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada, 2. ve 3. trimesterdeki gebelerin fundal ve alt uterin segmentin myometriumları ölçülerek kaydedilmiştir. Bu gebelerde PTD yapanların alt uterin segmentinin term doğum yapanlara göre anlamlı olarak daha ince olduğu bulunmuştur(98).

2.1.7.4. Biyomarkerlar

fFN, yüksek riskli asemptomatik gebelerde SPD'yi öngörmemize yardımcı olabilen bir belirteçtir. fFN amniyotik membranların fetomaternal ara yüzünde koryon ile desidua arasında bulunan ekstrasellüler bir matriks glikoproteinidir. Normalde 18. gebelik haftası itibariyle fFN seviyesi servikovajinal sıvıda çok düşük düzeylerde dir. 22. gebelik haftası ve sonrasında itibaren servikovajinal sıvıda seviyesi ≥ 50 ng/mL olması SPD ile ilişkilendirilmiştir(99).

2.1.7.5. İnflamatuvar sitokinler

Yıllar boyu yapılan çalışmalar sonucunda PTD'ye yol açabilen ana mekanizmalardan birinin enfeksiyon ve inflamasyonlar olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar PTD'den sorumlu mekanizmalarda sitokinlerin rol oynayabileceğini işaret etmektedir.

2010 yılında yapılan birçok çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, belirli proinflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyeleri ile SPD arasında ilişki olduğu görülmüştür. Asemptomatik gebelerde amniyotik sıvı veya servikovajinal sıvıdaki yüksek IL-6 ve CRP düzeylerinin, PTD ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür(100).

2.2. PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ (PPROM)

2.2.1. Tanım

Preterm prematür membran rüptürü (PPROM), 37. gebelik haftası öncesi doğum eylemi daha başlamadan amniyotik membranların yırtılmasına denir (3,4). PPRÖM'un etiyo lojisi tam olarak bilinmemektedir ancak en önemli nedeninin intraamniyotik enfeksiyon oldu ğu düşünölmektedir(101).

Hastanın klini ği ve obstetrik yönetimden bağımsız olarak, PPRÖM'lu gebelerin en az yarısında membran rüptürü sonrası 1 hafta içinde doğum gerç ekleşti ği görölmektedir (102).

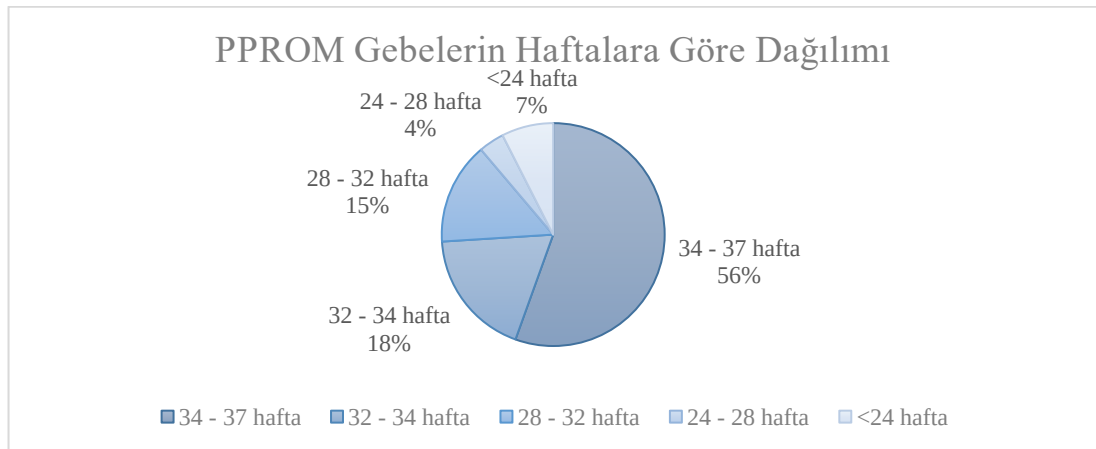
PPROM'lu gebelerin yaklaşık olarak %15-25'inin klini ğinde belirgin intraamniotik enfeksiyon görö lür, %15-20'sinde ise postpartum dönemde enfeksiyon görölmektedir (103).

PPROM'lu gebelerin %2-5'i plasenta dekolmanına ilerleyebilmektedir, bu nedenle klinisyen PPRÖM'lı ge be takibinde mutlaka çok dikkatli olmalıdır (104).

2.2.2. Epidemiyoloji

PPROM, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm gebeliklerin yaklaşık %3'ünü komplike etmektedir(105), ayrıca PTD'lerin yaklaşık olarak üçte birinin etyolojisinden sorumludur(106).

2005 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmaya göre PPRÖM gebelerin haftalara göre dağılımına bakıldığında hasta popölasyonunun 34 – 37 gebelik haftaları arasında yoğunlaş tığı görölmüş tür (Şekil 5).



Şekil 7. PPRÖM gebelerin haftalara göre dağılımı (107)

2.2.3. Patofizyoloji

Spontan membran rüptürünün patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fetal membranlar gücünü kollajenler, fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler membran proteinlerinden almaktadır. Bu nedenle PPRM patogenezinde belirli proteazların etkili olduğu düşünülmektedir. Matriks metalloproteazlar (MMP) kollejenleri yıkarak fetal membranların gücünü azaltmaktadır (108). PPRM tanısı elen gebelerde MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 seviyelerinin arttığı görülmüştür(109,110).

Çeşitli patolojik durumlar (örn. subklinik veya klinik enfeksiyonlar, İnflamasyonlar, fetal veya maternal stres, desidual kanama gibi) PPRM ile sonuçlanan bir sürece neden olabilmektedir (6).

2.2.4. Risk Faktörleri

PTD ile benzer olarak maternal fizyolojiye bağlı olan faktörler, genetik ve çevresel etmenler PPRM riskini arttırmaktadır. Özellikle önceki gebelikte PPRM öyküsü, genital sistem enfeksiyonları, antepartum kanama ve tütün kullanımı en fazla suçlanan etkenlerdir (111).

2.2.4.1. Genital sistem enfeksiyonları

PPRM'un tanımlanabilir en sık risk faktörü genital sistem enfeksiyonlarıdır. PPRM'lu gebelerin amniyotik mayisinde, amniyotik membranları intakt olanlara göre patojenik mikroorganizma görülme olasılığı daha fazladır. PPRM'lu gebelerde koryoamniyonit görülme sıklığı, PPRM'suz PTD'lere göre önemli ölçüde yüksektir. Genital sistem enfeksiyonu olan gebelerde PPRM görülme ihtimali, sağlıklı gebelerden anlamlı ölçüde yüksektir (112).

Alt genital sistemde kolonize olan mikroorganizmaların birçoğu fosfolipaz üreterek prostaglandin sekresyonunu uyarırlar ve böylece uterus kontraksiyonlarını tetikleyebilirler. Ayrıca gebenin endoserviks veya fetal membranlarında oluşabilen bakteriyel invazyona karşı gelişen immün yanıt çeşitli inflamatuvar sitokinleri üreterek fetal membranların bölgesel olarak zayıflamasına ve PPRM'a yol açabilir (112) .

2.2.4.2. Önceki gebeliklerde PPRom öyküsü

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) Maternal-Fetal Tıp Birimleri (MFMU) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada PTD'ye yol açan geçirilmiş PPRom öyküsü olan gebelerin bir sonraki gebeliklerinde PPRom görülme sıklığının, herhangi bir öyküsü olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (52).

2.2.4.3. Antepartum dönemde kanama öyküsü

İlk trimesterde vajinal kanamanın görülmesi PPRom riskini küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırmaktadır (78). Birinci trimesterden sonra dönemde vajinal kanama olması halinde ise PPRom görülme riskini 3-7 kat artırmaktadır.(113)

2.2.4.4. Tütün kullanımı

Sigara içenlerde PPRom riski, içmeyenlere kıyasla 2-4 kat artmaktadır. Sigara içimi ile artan PPRom ve PTD riskinin benzer olduğu görülmüştür (114).

Gebelikte günde özellikle 10 ve üzeri sigara kullanımı PPRom riskini belirgin olarak attırmaktadır. Günde 10 taneye kadar sigara tüketimi ile PPRom riski arasında bir ilişki görülmemiştir (115).

2.2.4.5. Diğer risk faktörleri

Birinci trimesterde günde 3 veya daha fazla kahve tüketen gebelerde, PPRom riski iki finca veya daha az kahve tüketen kadınlara göre 2,2 kat artmıştır. Kahve tüketimi attıkça PPRom riskinde de doğrusal bir artış olmaktadır (114).

Vajen pH'sının 4,54'ten daha yüksek olduğu durumlarda PPRom riskinin arttığı görülmüştür. Neisseria gonore, grup B streptokok ve anaerob bakteriler vajen pH'sını artırarak PPRom riskini arttırmaktadırlar (116).

Servikal yetmezliğin sonuçlarını önlemek için yapılan profilaktik serkilaj işleminde fetal membranların patojen mikroorganizmalar ile teması artmaktadır. Bu durum da PPRom riskini artırır (112).

Ayrıca çoğul gebelikler, polihidroamnios, travma ve kollejen bozukluğuna yol açabilen bağ dokusu hastalıkları da PPRom riskini arttırmaktadır (117).

2.2.5. PPROM'un Klinik Bulguları ve Tanısı

PPROM tanısı çoğunlukla anamnez, fizik muayene ve bazı spesifik testler ile %90 oranında konulabilmektedir.

2.2.5.1. Anamnez

Hasta genellikle vajinadan berrak veya soluk sarı renkte, fişkirır tarzda ani bir sıvı gelişi tarif eder. Her hastada fişkırma tarzı su gelişi olmayabilir. Birçok hasta aralıklı olarak az miktarda sızıntı şeklinde sıvı gelişi olduğunu tarifleyebilir ve bazıları da sadece vajina ve perine bölgesinde anormal ıslaklık hissi ile gelebilir(117).

2.2.5.2. Fizik muayene

Aktif doğum eyleminde olmayan hastalarda steril bir spekulum yardımıyla serviks ve vajina muayenesi yapılmalıdır. Steril spekulum muayenesi sırasında, vajen arka fornikte sıvı göllenmesi izlenmesi ya da servikal ostan sızan amniyotik mayinin görülmesi tanıyı koydurur. Vajen arka forniksinde sıvı göllenmesinin görülmesi tanı için altın standarttır. Eğer muayene sırasında sıvı gelişi gözlenmezse hastaya valsalva manevrası yaptırılarak veya hasta öksürtülerek servikal ostan amniyon mayisinin geçişi kolaylaştırılabilir(117).

PPROM şüphesi olan gebelerde vajinal tuşeden kaçınmak gerekir çünkü elle serviksin muayenesi doğuma kadar geçen süreyi kısaltabilir ve intrauterin enfeksiyon riskinde artışa neden olur (118,119).

2.2.5.3. Ultrasonografi

Genellikle ultrasonografide oligohidroamnios saptanır ancak her hastada oligohidroamnios olmak zorunda değildir. Yapılan ultrasonografik değerlendirmede en derin tek cep (MVP) < 2 cm olması veya amniyotik sıvı indeksinin (AFI) ≤ 5 cm olması oligohidroamnios olarak tanımlanabilir (120).

2005 yılında 290 PPROM'lu gebenin dahil olduğu bir çalışmanın sonucunda MVP'si 2 cm altında olan ve AFI'si 5 cm altında olan gebelerin doğuma kadar geçen süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca AFI'si 5 cm'nin altında olan

gebelerin doğum yapma olasılıklarının AFI'si normal olan gebelere göre 5,8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (118).

PPROM'dan şüphelenilen gebelerde ultrasonografide oligohidroamnios saptanması tanıyı destekler niteliktedir. Ancak AFI normal veya düşükse ileri inceleme yapmak gerekir.

2.2.5.4. Laboratuvar testleri

Enfeksiyon ve diğer gebelik komplikasyonlarının olmadığı durumlarda maternal kanda bakılan hematoloji ve biyokimya tetkikleri normal saptanır.

Vajende amniyotik sıvının tespiti için çeşitli ticari testler mevcuttur.

2.2.5.4.1. Plasental alfa mikroglobulin-1 tahlili (PAMG-1[AmniSure®])

AmniSure testi vajinal sıvıda eser miktarda bulunan ve desidual hücreler tarafından salgılanan plasental alfa mikroglobulin-1 proteini tespit etmeye yarayan hızlı bir tetkiktir. Vajene yerleştirilen steril bir çubuk bir dakika bekletilir. Daha sonra vajenden alınan çubuk bir dakika kadar çözücü içeren bir flakona yerleştirilir ve ardından bir AmniSure® test şeridi flakona batırılır. Test başarıyla yapılmışsa 5-10 dakika içinde test şeridinin üzerinde bir veya iki çizgi ortaya çıkar. eğer çizgi oluşmadıysa test geçersiz, bir çizgi oluştuysa test negatif, iki çizgi oluştuysa da test pozitif olarak değerlendirilir.

AmniSure® testinin duyarlılığı %94,4-98,9 iken özgüllüğü ise %87,5-100'dür (121–123). Test semenden veya az miktarda kandan etkilenmez.

2.2.5.4.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1 [Actim PROM®])

IGFBP-1(Plasental protein 12-PP12), desidual ve plasental hücrelerden salgılanır ve diğer tüm vücut sıvıları karşılaştırıldığında en yüksek konsantrasyonda amniyotik sıvıda bulunmaktadır. Test vajinaya steril olarak dipstick yerleştirilerek uygulanır. Dipstick test çubuğunda iki adet mavi çizginin görülmesi durumunda test pozitif olarak değerlendirilir.

Testin duyarlılığı %95-100 iken testin özgüllüğü %93-98'dir. En doğru sonucu membran rüptürünün hemen ardından yapıldığında verir (124).

Test vajinal sıvılardan, semenden, idrardan ve az miktarda kandan etkilenmez.

PPROM tanısı için IGFBP-1 [Actim PROM®] ve PAMG-1 [AmniSure®] testlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada PAMG-1 testi IGFBP-1 testinden daha yüksek doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (125).

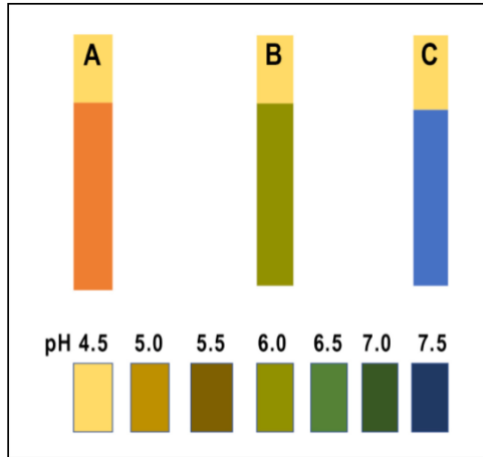
2.2.5.4.3. Plasental protein 12(PP12) ve alfa-fetoprotein(AFP) [ROM Plus®]

Vajinal sıvıda PP12 ve AFP tespitini sağlayan bir testtir. Test çubuğu vajene yerleştirilir 15 saniye beklenir. Ardından sürüntü çubuğu çözeltinin içine yerleştirilir ve çözelti örneği test şeridine yerleştirilir. Sıvıda proteinler mevcutsa şerit üzerinde çizgi oluşur.

Çeşitli gebelik haftalarında bulunan 285 gebenin dahili olduğu bir çalışmada PPRM tanısı için ROM Plus® ile geleneksel klinik değerlendirme olan spekulum muayenesi ve nitrazin testinin karşılaştırılması yapıldığında, ROM Plus® testinin duyarlılığı yüksek ama özgüllüğünün daha düşük olduğu tespit edilmiştir (126).

2.2.5.5. Nitrazin ve Fern testleri

Nitrazin testi ile vajinal sıvının pH'sı tespit edilir. Normal vajinal pH 3,8-4,2 arasında bulunmaktayken amniyotik sıvının pH'sı genellikle 7,1-7,3 arasındadır (127). Bu nedenle daha bazik pH'lar amniyotik sıvı gelişini düşündürür.



Şekil 8. Nitrazin testi ile çeşitli vajinal akıntılarının pH'sı (128)

(A) Normal

(B) Bakteriyel vajinozis

(C) PPRM görülen gebe

Vakaların %5'inde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik görülebilir. Bu nedenle günlük pratikte çok tercih edilmemektedir (129).

Fern testinde ise vajenin posterior forniksinden alınan sıvı lama yayılarak en az 10 dakika beklenir. Eğer alınan sıvıda amniyotik mayi varsa mikroskopide eğrelti otu paterni görülür. Östrojen hakimiyetindeki servikal mukusta yanlış pozitiflik görülebilir. Alınan sürüntüde yetersiz amniyotik sıvı bulunması, vajinal akıntının fazla olması veya kan ile kontaminasyon durumunda ise yanlış negatiflik görülebilir. Bu nedenle güvenilirliği düşük bir testtir (130).

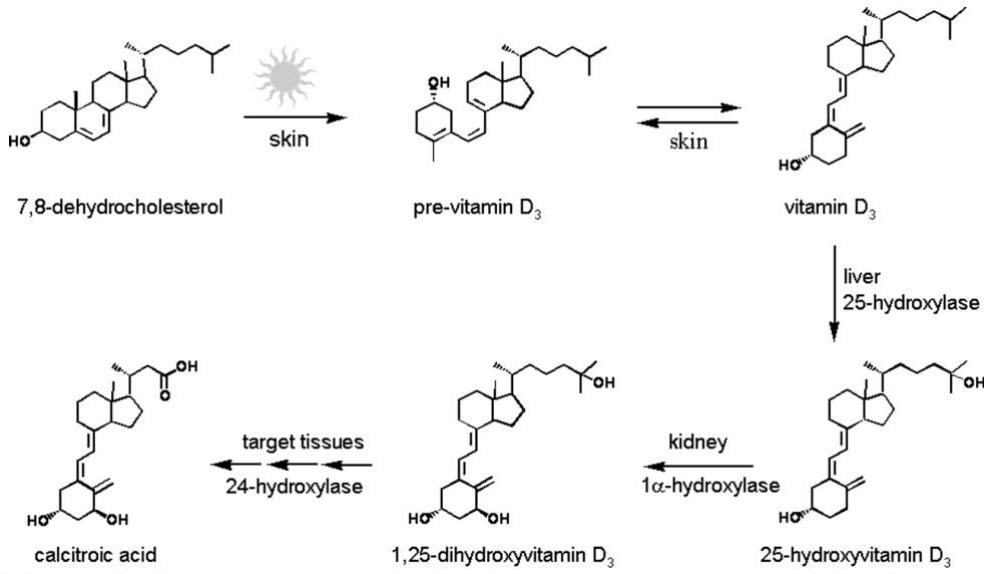
2.3. D VİTAMİNİ

2.3.1. Tanım ve D Vitamininin Yapısal Özellikleri

D vitamini veya bilinen diğer kalsiferol yağda çözünebilen birden fazla bileşiğin genel adıdır. 25 hidroksi D vitamini (25[OH]D) D vitamininin dolaşımda en çok bulunan formudur. Yarı ömrü 2 ile 3 hafta arasında değişmektedir (131). Vücutta birçok farklı görevi olduğu için vitaminden ziyade hormon veya prohormon (hormon öncülleri) olarak görev yapmaktadır (132). D vitamininin en aktif formu da 1,25-dihidroksi D vitaminidir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 4 ile 6 saat arasındadır. 1,25-dihidroksi D vitamini hedef dokuda bulunan hücre içi reseptörüne bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler (133).

2.3.2. D Vitamininin Sentezi

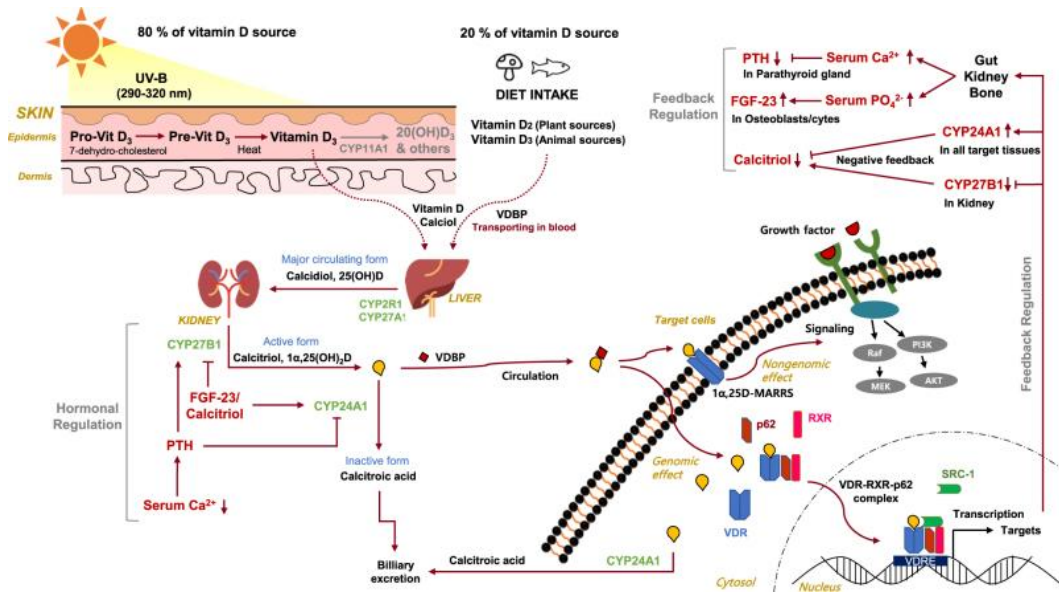
Diğer vitaminler çoğunlukla besinlerden elde edilirken D vitamininin büyük çoğunluğu güneşten gelen UV ışınların etkisi ile ciltte üretilir (134). Vücuttaki D vitamini karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksi D vitaminine dönüşür. Bu formu da 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25 hidroksi D vitaminine (kolekalsiferol) dönüşür. 1 α -hidroksilaz enzimi çoğu böbrekte olmak üzere, beyin, over, kolon meme ve prostat dokusunda bulunmaktadır (135).



Şekil 9. D vitaminin sentezi (135)

2.3.3. D Vitamininin Fonksiyonu

D vitamininin aktif formu olan 1,25 hidroksi D vitamini, barsak mukazasından kalsiyum ve fosfatın absorpsiyonuna katkı sağlar. Dolaşımda bulunan 1,25 hidroksi D vitamini paratiroid bezinin aktivitesini azaltır ve serum paratiroid hormon seviyesini düşürür. Osteoblastlarda bulunan vitamin D reseptörüne bağlanarak kemik metabolizmasını düzenler. Ayrıca olgun osteoklastların oluşmasını sağlayarak kalsiyumun kana bırakılmasına yardımcı olur (136,137).



Şekil 10. D vitaminin metabolizması(138)

D vitamini seviyeleri yetersiz kaldığı durumda kalsiyum ve fosfat dengesi bozulur. Kalsiyumun hücreler arası ve hücre içi sinyal mekanizmalarındaki rolü, D vitamini eksikliğinin nöromusküler aktivite gibi birçok fizyolojik fonksiyonu etkileyebileceğini göstermektedir (137).

2.3.4. D vitaminin Normal Düzeyleri

Türkiye Endokrinoloji Derneği 2022 Kılavuzuna göre 25 hidroksi D vitamini düzeyleri;

- < 10 ng/mL(25 nmol/L) olmasına D vitamini eksikliği,
- 10-20 ng/mL (25-50 nmol/L) arası düzeyler D vitamini yetersizliği,
- 20 ng/mL'nin üzerindeki (50 nmol/L) değerler kemik sağlığı için yeterli,
- 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) arası düzeyler kemik dışı etkiler için yeterli
- >150 ng/mL olduğu durumda ise D vitamini intoksikasyonu olarak gruplandırılmıştır (139).

2.3.5. Jinekoloji ve Obstetride D vitamini

Polikistik over sendromu(PCOS), reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en sık jinekolojik endokrinopatidir. PCOS'lu kadınlarda insülin direnci yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar insülin direncinin PCOS patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (140). D vitamini eksikliğinin PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve menstrüel düzensizliklere yol açabildiği düşünülmektedir (141–143).

Gestasyonel diyabet (GDM) gebelik sırasında tespit edilen maternal glikoz tolerans mekanizmasında bozulma durumudur (144). 1,25 hidroksi D vitamini, insülin sekresyonunu uyararak insülin direncini azaltır bu nedenle D vitamini eksikliğinin GDM gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(145,146). Maghbooli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDM hastalarında normoglisemik gebelere göre ciddi düzeyde D vitamini eksikliği görülme prevalansı daha yüksek olduğu bulunmuştur (147). Zuhur ve arkadaşlarının 2013 yılında D vitamini ve GDM riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada GDM'nin bilinen risk faktörleri

(maternal yaş, aile öyküsü, ırk, gebelik öncesi VKİ) ayarlandıktan sonra bile hala D vitamini eksiliğinin GDM ile ilişkili olduğu bulunmuştur (148).

Yapılan çalışmalar, gebelik süresince D vitamini düzeyinin yeterli düzeyde olmasının GDM, erken doğum ve infeksiyon gibi komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

Maternal 25 hidroksi D vitamini düzeyleri preeklampsisi tanılı gebelerde normotansif gebelere göre daha düşük olduğu görülmüştür (149,150). Ayrıca yapılan bir çalışmada 22 haftadan daha küçük gebelik döneminde maternal serum D vitamini düşüklüğünün preeklampsisi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür (151).

2012 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada D vitamini eksikliğinin endometriyum kaynaklı infertiliteye yol açabileceği öne sürülmüştür (152). Polyzos ve arkadaşları 5. gün tek embriyo transferi yapılmış olan kadınların D vitamini seviyeleri ile invitro fertilizasyonun başarısı karşılaştırdıklarında D vitamini eksikliği olan kadınların gebelik oranlarının önemli derecede düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (153).

Endometriozis otoimmün hastalık kriterlerini çoğunlukla karşılayan ve maligniteyi taklit eden bir hastalıktır. D vitamini de anti-inflamatuar, antiproliferatif ve immünomodülatör bir madde olduğu için endometriozis ile arasında ilişki olabileceği akla gelmektedir (154–156).

2.4. VİTAMİN-D BAĞLAYICI PROTEİN

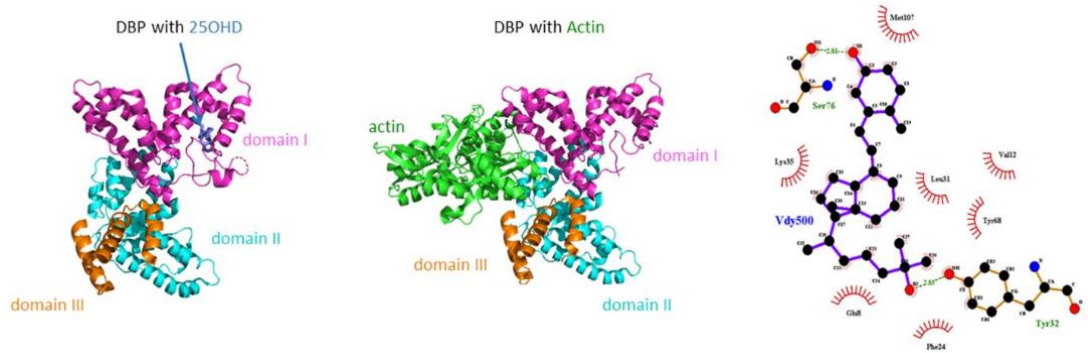
2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), ilk olarak 1959 yılında plazmanın alfa-2 globulin bölümünden izole edildiği için Hirschfield'in tarafından 'gruba özgü bileşen' (GC) olarak adlandırılmıştır (157). Daha sonraki dönemlerde D vitamini ve analoglarını bağlayıp taşıdığı keşfedilmesi üzerine vitamin D bağlayıcı protein adını almıştır (158). Son zamanlarda VDBP'in makrofaj uyarıcı aktivite gösterdiği keşfedilmesi üzerine üçüncü bir adlandırma olarak VDBP makrofaj aktive edici faktör (VDBP-MAF) de kullanılmaktadır (159).

2.4.2. VDBP'nin Yapısal Özellikleri

VDBP; albümin, alfa-albumin ve alfa-fetoprotein de dahil olduğu albüminoid ailesinin en eski üyesidir (11). VDBP, 51-58 kDA'lık bir serum glikoproteinidir. VDBP, D vitamini sterolleri için taşıyıcı proteinidir ve serbest D vitamini metabolitlerinin hedef hücelere alınmalarını sağlar (12). Ancak tüm D vitamini metabolitleri için tek bir bağlanma bölgesi vardır ve bu bölge 25 hidroksi D vitamini ve 1,25 dihidroksi D vitaminine karşı yüksek afiniteye sahiptir (11). Ancak dolaşımda bulunan bütün VDBP'lerin yalnızca %5'inin D vitaminine bağlı olması VDBP'nin steroller için bir rezervuar görevi gördüğünü göstermektedir (160).

VDBP'nin 120 den fazla farklı türü tespit edilmiştir. Gc1f (f elektromanyetik migrasyonun hızlı olduğunu gösterir), Gc1s (s elektromanyetik migrasyonun yavaş olduğunu gösterir) ve Gc2 olmak üzere 3 ana izotipi bulunur (161). Yapılan çeşitli çalışmalar VDBP'nin yüksek polimorfizmi nedeniyle birçok farklı hastalığa karşı duyarlılık oluşturabildiğini göstermektedir (162).



Şekil 11. İnsan VDBP'sinin 25 hidroksi D vitamini veya aktin ile bağlandığında oluşturduğu kristal yapı (11)

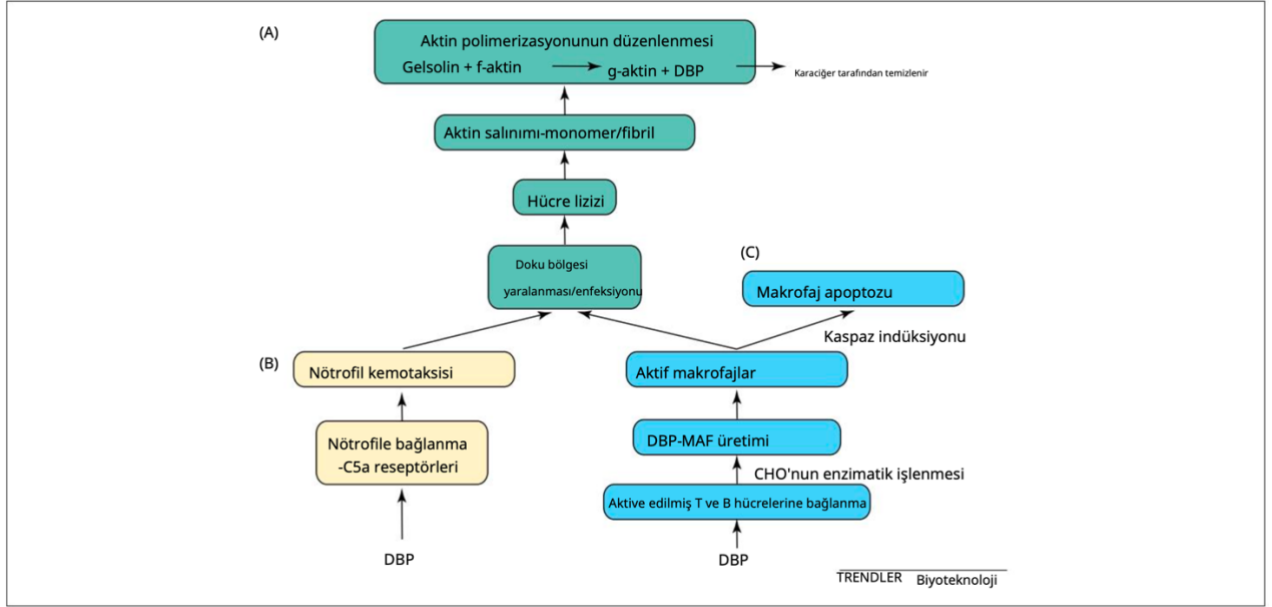
2.4.3. VDBP'nin Sentezi

VDBP çoğunlukla hepatik parankimal doku hücrelerinden sentezlenmektedir, ayrıca yağ dokusundan, böbreklerden ve yumurtalıklardan da sentezlenebilir. VDBP; beyin omurilik sıvısı, tükürük, seminal sıvı ve anne sütü de dahil olmak üzere plazma dışındaki birçok vücut sıvısında da tespit edilmiştir (160,163).

Doğumdan itibaren VDBP'nin plazma konsantrasyonu 4-8 mM arasında değişir ve stabildir (164). Yetişkin bir insanda ortalama VDBP üretimi yaklaşık olarak 10 mg/kg/gün'dür (11). Ancak yüksek östrojen durumunda plazma seviyesinin %50'ye kadar arttığı ve karaciğer yetmezliklerinde de plazma seviyelerinin düştüğü görülmüştür (165).

2.4.4. VDBP'nin Fonksiyonu

VDBP özellikle D vitamininin bağlanıp taşınmasında, ekstrasellüler ortamdaki aktinin temizlenmesinde, lökosit C51 aracılı kemotaksiste, makrofaj aktivasyonunda ve osteoklastların uyarılmasında rol oynamaktadır. (bkz. Şekil 7)



Şekil 12. Doku hasarı veya enfeksiyonda VDBP'nin yanıtı (11)

Ayrıca VDBP, hücre ölümü ve doku hasarında salınan monomerik yapıdaki aktin flamanlarına yüksek bir bağlanma afinitesi gösterir (166).

VDBP'nin ek olarak bağışıklık sistemine de katkısı bulunmaktadır, anti-proliferatif ve anti-anjiogenik özelliklere sahiptir (167,168). Enfeksiyonda veya doku hasarı sonucunda VDBP deqlikozile olur ve makrofaj aktive edici faktöre dönüşerek bağışıklık sistemine katkıda bulunur (169,170). VDBP ayrıca kompleman faktörü olan C5a'nın kemotaktik aktivitesini artırarak inflamasyon bölgesine immünokompetan hücrelerin toplanmasını sağlar (171). Bütün bu durumlar VDBP'nin inflamasyon sürecinde aktif rol oynadığını göstermektedir.

2.4.5. Jinekoloji ve Obstetride VDBP

VDBP'nin üreme sağlığı ve endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS), preeklampsi ve gestasyonel diyabet (GDM) gibi birçok jinekolojik ve obstetrik patoloji üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak düşük seviyedeki VDBP düzeyleri endometriozis, infertilite, PKOS, spontan düşükler, GDM,

preeklamps, PTD ve IUGR ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca servikovajinal sıvıda artan VDBP düzeyleri açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları ve PPRM ile ilişkilendirilmiştir (13).

Devam eden bir gebelikte önemli olan fetüs için en uygun intrauterin ortamın sağlanması ve gebelikte fetusa karşı gelişen başarılı immün tolerans mekanizmasıdır. D vitamini gebelik sırasında fetusun intrauterin dönemde kemik gelişimi için kalsiyumu uyarır, fetal alloantijenlere karşı maternal toleransı artırır (172–174). Bu nedenle VDBP'nin gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesine katkıda bulunan temel biyomoleküllerden biri olduğu düşünülmektedir.

Hamilelik sırasında sistemik dolaşımda VDBP düzeyi bir miktar artmıştır (173). Artış miktarı gebelik haftalarına göre değişkenlik göstermektedir. Plazmada en yüksek konsantrasyonlarına üçüncü trimesterde ulaşır ve bu artış gebe olmayan kadınlara göre %40-50'lik bir artışa eşdeğerdir (175,176).

VDBP, gebelik sırasında plasental trofoblastların hücre yüzeyinden de salgılanmaktadır. Bu durum da gebelik sırasında maternal kanda artan VDBP'in nedeni olarak kabul edilmektedir (177,178).

Gebelikte VDBP düzeyindeki artışın aynı zamanda östrojen düzeyindeki artışa da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hamilelikte, hormon replasman tedavileri sonrası, bazı over tümörlerinde ve yüksek stres durumunda vücuttaki östrojen düzeyinde artışa bağlı VDBP düzeylerinde de artış görülmüştür (179).

2.5. DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

2.5.1. C- Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanıdır. İlk olarak 1930 yılında pnömonisi olan bir hastanın serumunda keşfedilmiştir (180).

CRP seviyelerinde yükselme akut, kronik inflamasyonda ve metabolik stres durumlarında ortaya çıkabilir. İnflamasyon serum CRP seviyeleri 50.000 kat arttırabilir. Fakat her uyaran farklı düzeyde CRP seviyesini yükseltmektedir. İnflamasyonu değerlendirmek için en sık kullanılan klinik parametre CRP'dir (181).

Sağlıklı insanların serumunda CRP seviyesi oldukça düşüktür (<1 mg/dl). Vücutta inflamatuvar yanıt başladıktan 6-8 saat sonra serumda CRP seviyeleri

yükselmeye başlar, 48 saat içinde pik değere ulaşır. CRP'nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4-9 saat kadardır (182).

Gebelik haftasından bağımsız olarak, gebelerin ortalama CRP seviyeleri gebe olmayanlara göre daha yüksektir. Ayrıca doğum esnasında da CRP düzeyleri bir miktar artar (183).

Enfeksiyon ve inflamasyonlar PTD ve PPRM ile ilişkilendirilseler de, CRP düzeylerinin enfeksiyona bir yanıt olarak mı yoksa uterin kontraksiyonlara bağlı olarak mı yükselmiş olduğu belirsizliğini korumaktadır (183).

2.5.2. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

LDH, anaerobik metabolik yolda görev alan önemli bir enzimdir. Bu enzim NAD⁺'nın NADH'a indirgenmesiyle laktatın piruvata dönüşümünü katalizler (184).

LDH bütün dokularda bulunur ve serumda miktarındaki artış doku hasarını gösterir. Doku hasarının tipine bağlı olarak serumda 7 güne kadar yüksekliği gözlenebilir. Ayrıca tedavi sırasında LDH seviyesindeki düşüş prognozunu iyiye gittiğini, tedaviye yanıt oluştuğunu gösterir (185).

Sağlıklı bir gebelikte LDH seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Serumda LDH seviyesi şiddetli preeklampsi ve kronik hipertansif hastalıklarda ayrıca normal doğum sırasında bir miktar yükselmektedir (186).

2002 yılında Madazlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15-20 gebelik haftası arasında amniosentez yapılan gebelerin, amniyotik sıvıda LDH düzeylerinin erken doğumu öngörmedeki rolleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre erken doğum yapan gebelerin amniyotik mayilerinin LDH seviyesi, miadında doğum yapanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (187).

Ancak literatürde maternal serumda LDH düzeyinin PTD ve PPRM'u öngörmesini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.5.3. Albümin

Albümin plazmada en çok bulunan önemli bir proteindir. Plazmada bulunan proteinlerin %55-60'ını albümin oluşturmaktadır. İnsanlarda albümin karaciğerden sentezlenmektedir (188).

Albümin, ekstrasellüler alanın ozmotik basıncını düzenlemeden sorumludur. Trombosit agregasyonunu inhibe eder ve antioksidan olarak görev yapar. Ayrıca inflamasyon ve doku hasarı sonucunda plazmadaki seviyesi azaldığı için negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilir (189).

Erken gebelikte maternal serum albümini ortalama 4,3 g/dL, geç gebelikte ise 3-3,5 g/dL'dir. Gebelik sırasında artan maternal plazma hacmi nedeniyle serum albümin düzeyi gebelik boyunca azalma eğilimindedir (190). Ancak yapılan bazı çalışmalarda oral kontraseptif alan kadınların da albümin düzeyinin düştüğünün görülmesi, gebelikteki durumun artan östrojen ve progesteron konsantrasyonuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir (191).

2014 yılında yapılan bir çalışmada doğum öncesi lökosit aktivasyonuna bağlı serum albümin düzeyindeki artmanın preterm doğumu öngörebileceği saptanmıştır (192).

Liong ve arkadaşlarının SPD'yi daha hızlı tanımak için çeşitli biyomarkerları araştırdıkları bir çalışmada servikovajinal sürüntüde albümin ve VDBP kombinasyonunun SPD tanısını koymada %77,8 duyarlılık %100 özgüllük gösterdiği görülmüştür (193).

2.5.4. Fibrinojen

Fibrinojen karaciğerde üretilen ve koagülasyonda önemli bir rol oynayan plazma proteindir. Ayrıca inflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlar, yara iyileşmesinde ve neoplazide de rol oynar (194).

Dolaşımda 200-400 mg/dL'lik yüksek bir konsantrasyonda bulunur (195). Yarı ömrü yaklaşık olarak 3-4 gündür ve günlük katabolizma oranı %25'tir ancak fibrinojenin katabolik yolları tam olarak bilinmemektedir (196).

Plazma fibrinojen seviyeleri yaş, kilo artışı, tütün kullanımı ve inflamatuvar durumlarda artar, alkol tüketimi ile plazma seviyesi azalır (197).

Gebelikte plasental dekolman sırasında oluşabilmek aşırı kanamayı önlemek amacıyla hemostatik ve fibrinolitik sistemler arasında önemli bir denge bulunmaktadır. Bu nedenle gebelik daha çok protrombik bir durumdur ve gebelikte kan fibrinojen seviyeleri artar (198).

2.5.5. Ferritin

Ferritin, demiri depolama görevi olan proteindir. Ayrıca bir akut faz reaktanıdır. Transferrin ile birlikte oksidatif ve inflamasyona karşı hücrel savunmayı düzenlemede görev alır (199,200).

Klinikte ölçülen plazma ferritin seviyesinin çoğunluğunu demiri içermeyen apoferritin oluşturur. Ölçülebilen plazma seviyesi toplam demir deposunu yansıtır. Plazmada mL’de 1 ng ferritin yaklaşık olarak 10 mg’lık demir deposunu göstermektedir (199).

Yapılan çalışmalarda gebelik boyunca plazma ferritin düzeyinin azaldığı görülmüştür (201).

Tablo 9. Gebelikte çeşitli kan parametrelerinin referans aralıkları

	Gebe olmayan kadınlar	Birinci Trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester
Hemoglobin (g/dL)	12 – 15,8	11,6 – 13,9	9,7 – 14,8	9,5 – 15
Trombosit ($\times 10^9/L$)	165 – 415	174 – 391	155 – 409	146 – 429
Beyaz kan hücresi sayımı ($\times 10^3/mm^3$)	3,5 – 9,1	5,7 – 13,6	5,6 – 14,8	5,9 – 16,9
Lenfositler ($\times 10^3/mm^3$)	0,7 – 4,6	1,1 – 3,6	0,9 – 3,9	1 – 3,6
D vitamini, 25-hidroksi (ng/mL)	14 – 80	18 – 27	10 – 22	10 – 18
B12 Vitamini (pg/mL)	279 – 966	118 – 438	130 – 656	99 – 526
C-reaktif protein (mg/L)	0,2 – 3	Bildirilmemiş	0,4 – 20,3	0,4 – 8,1
Laktat dehidrojenaz (IU/L)	115 – 221	78 – 433	80 – 447	82 – 524
Albümin (g/dL)	4,1 – 5,3	3,1 – 5,1	2,6 – 4,5	2,3 – 4,2
Fibrinojen (mg/dL)	211 – 496	244 – 510	291 – 538	301 – 696
Ferritin (ng/mL)	10 – 150	6 – 130	2 – 230	0 – 1116

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Maternal Serum ve Servikovajinal Sürüntü Vitamin D-Binding Protein Düzeyinin Preterm Eylemi Ve Doğum Zamanını Öngörmedeki Rolü Ve Diğer Non-İnvazif Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks Parametreleri İle Karşılaştırılması” isimli bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.09.2022 tarih ve 2011-KAEK-25 2022/09-20 karar numarası ile kabul edilmiştir.

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine preterm eylem ve preterm prematür membran rüptürü nedeniyle yatışı yapılan hastalardan ve gebe polikliniklerinde takip edilen sağlıklı gebelerden oluşan 138 gebe dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm katılımcılardan çalışmaya katılım öncesi yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş, VKİ, gravida, parite, küretaj öyküsü, kronik hastalık varlığı, servikovajinal sürüntünün alındığı gebelik haftası, tanı konulduktan sonra doğuma kadar geçen süre (latent süre), doğum yaptıkları hafta, doğum şekli, doğum ağırlığı, bebek cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, cinsiyet, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışları kaydedilmiştir.

3.1.GÖNÜLLÜ HASTALARIN SEÇİMİ

Dahil edilme Kriterleri:

- Gebelik olması
- 24. ve 37. gebelik haftaları arasında bulunma
- Her 10 dakikada bir en az iki kasılma sıklığı olması veya uterus kasılmaları öncesinde meydana gelen spontan membran rüptürü olması
- Çalışma için gönüllü olur formu için onam veren hastalar

Dışlama Kriterleri:

- Vajinal kanama,
- Erken membran rüptürü veya servikal dilatasyon > 3 cm olan gebeler,
- Plasental anomali (plasenta previa, plasenta dekolmanı, PAS)

- Gebeliğin hipertansif hastalıkları veya preeklampsisi olan hastalar,
- Gestasyonel diabetes mellitus
- Klinik enfeksiyon belirtileri (37 derece ve üzeri ateş, öksürük, titreme)
- Konjenital fetal anomaliler,
- Fetal büyüme kısıtlılığı
- Çoğul gebelikler
- İndüksiyon ihtiyacı olan hastalar
- Maternal veya fetal nedenler
- Çalışma için onam vermemek

Etik kurul onayı sonrasında çalışmaya başlanmış olup 138 gebe prospektif olarak incelenmiştir. Dışlanma kriterleri de dikkate alınarak seçilen 138 gebe hastalara işlem öncesi bilgi verilip gerekli obstetrik muayene sonrası onamları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

PPROM tanısı, steril spekulum muayenesi sırasında vajen arka forniksinde sıvı göllenmesinin görülmesi ile veya pozitif AmniSure® testi sonucu görülmesi ile konuldu. Preterm eylem tanısı ise her 10 dakikada en az iki kez olan düzenli uterin kontraksiyonların varlığı durumunda konuldu. Gebelik haftası, bilindiği takdirde son adet tarihine göre veya 20. gebelik haftasından önce var olan ultrason sonucuna göre hesaplandı.

3.2. NUMUNELERİN ALINMASI VE SAKLAMA KOŞULLARI

24-37 gebelik haftaları arasında dışlama ve dahil edilme kriterlerine dikkat edilerek seçilen 59 preterm eylem tanısı konmuş gebe, 43 preterm prematür membran rüptürü tanısı konulan gebe ve 36 sağlıklı kontrol grubu belirlenmiştir.

Tüm çalışma popülasyonundan tek kullanımlık spekulum ile nazıkçe vajinal ve servikal muayene yapıldı. Vajina posterior fornikse yerleştirilen 2 adet steril dacron swap servikovajinal sekresyonları emmek için 15 saniye bekletilerek örnekler alındı. İçerisinde 1ml sample buffer konularak iki ependorfa yerleştirildi ve daha sonrasında işlenmek üzere -80 °C'de saklandı. Aynı anda hastalardan vitamin D bağlayıcı protein düzeylerini saptamak amacıyla antekübital venden, steril şartlar altında, bir adet sarı kapaklı tüplere, 5 cc venöz kan örneği alındı. Hettich Rotanta 460r santrifüj ile 1000 g

kuvvette 20 dakika santrüf j edilerek elde edilen süpernatant ependorflara koyularak -80  C'de saklandı.

Daha sonra numuneler laboratuvar şartlarında elisa yöntemi ile Human DBP (Vitamin D Binding Protein) Elisa kiti kullanılarak VDBP düzeyleri  alı tırılmı tır.

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan nicel verilerin iki grup arasında kar ıla tırmasında Student t-testi,    veya daha fazla grup arasında kar ıla tırılmasında tek yönlü ANOVA testi; normal dağılmayan nicel verilerin iki grup arasında kar ıla tırılmasında Mann Whitney-U,    veya daha fazla grup arasında kar ıla tırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerde Ki-kare, Fisher'in Exact testi kullanıldı. Serum ve CVF VDBP'nin, pretem ve erken preterm doğumu, latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmedeki rolünü belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Serum ve CVF VDBP ile klinik ve laboratuvar değişkenleri arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler, SPSS 22.0 ve MedCalc 18 programında yapılmış olup, anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 138 olgu dahil edildi. Hastaların 59'u (%42,8) EDT grubunda, 43'ü (%31,1) PPRom grubunda ve 36'sı (%26,1) kontrol grubunda yer almaktaydı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 10'te gösterildi. Buna göre üç grup arasında yaş, gravida, parite, abortus sayısı, boy, kilo, VKİ, gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, fetal cinsiyet ve YDYBÜ ihtiyacı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğum haftasının, term – preterm doğum ve latent sürenin 48 saatten kısa olma oranının, latent sürenin en az bir grupta diğerlerinden istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu saptandı.

Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri

	Erken Doğum Tehdidi (n=59)	PPROM (n=43)	Kontrol (n=36)	p
Yaş (yıl)	24 (16-39)	26 (16-44)	26 (19-44)	0,158
Gravida (n)	2 (1-9)	2 (1-6)	2 (1-7)	0,127
Parite (n)	0 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-4)	0,084
Abortus (n)	0 (0-5)	0 (0-2)	0 (0-3)	0,860
Boy (cm)	160 (143-173)	160 (144-170)	160 (149-175)	0,714
Kilo (kg)	69 (50-99)	69 (53-107)	66,5 (52-105)	0,871
VKİ (kg/m ²)	26 (20-42)	27 (20-41)	25 (20-37)	0,618
Gebelik haftası (hafta)	31,5 (26-36)	32 (24-36)	32,5 (25-36)	0,388
Doğum haftası (hafta)	37 (30-41)	34 (27-41)	38 (36-41)	<0,001
Doğum şekli (n,%)				0,299
- Vajinal doğum	22 (%37,3)	13 (%30,2)	17 (%47,2)	
- Sezaryen	37 (%62,7)	30 (%69,8)	19 (%52,8)	
APGAR 1. dakika	9 (5-9)	9 (2-9)	9 (6-9)	0,069
APGAR 5. dakika	10 (6-10)	10 (5-10)	10 (8-10)	0,061
Fetal cinsiyet (n,%)	33 (%55,9)	21 (%48,8)	14 (%38,9)	0,272
YDYBÜ ihtiyacı (n,%)	7 (%11,9)	9 (%20,9)	1 (%2,8)	0,051
Term doğum (n,%)	34 (%57,6)	8 (%18,6)	34 (%94,4)	<0,001
Latent süre <48 saat (n,%)	16 (%27,1)	25 (%58,1)	7 (%19,4)	<0,001
Latent süre (hafta)	3 (0-10)	0 (0-10)	5 (1-15)	<0,001

Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 11’de gösterildi. Buna göre hemoglobin, WBC, platelet, AST, ALT, fibrinojen, albumin, ferritin, vitamin B12 ve D vitamini seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. LDH, servikovajinal sıvı(CVF) ve serum VDBP seviyelerinin en az bir grupta istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu saptandı.

Tablo 11. Hastaların laboratuvar özellikleri

	Erken Doğum Tehdidi (n=59)	PPROM (n=43)	Kontrol (n=36)	p
Hemoglobin (g/dl)	10,8 (8-13,8)	11 (7,4-14)	11,35 (7,7-13)	0,328
WBC(x10 ³ /μL)	10,8 (5,7-21,9)	11,7 (4-20,15)	10,75 (3-19,1)	0,462
Platelet (x10 ³ /μL)	225 (132-439)	268 (153-357)	218 (50-363)	0,121
C-reaktif protein (mg/dl)	3,2 (3-45)	6 (3-118)	5 (3-29)	0,473
AST(IU/L)	17 (7-48)	20 (9-48)	19,5 (8-86)	0,146
ALT(IU/L)	10 (4-55)	9 (6-28)	10 (4-32)	0,950
Fibrinojen (mg/dl)	515 (332-900)	515 (301-795)	480 (342-825)	0,164
Albumin (g/l)	33,32 ± 3,19	33,49 ± 2,49	31,28 ± 3,18	0,222
Ferritin (ng)	10,4 (3-86,4)	14 (4-88)	19 (3-56)	0,053
LDH (U/L)	178 (88-411)	176 (116-338)	234 (124-428)	0,006
Vitamin B12 (pg/ml)	120 (80-283)	134 (80-389)	133 (80-427)	0,290
D vitamini (ng/ml)	7 (3-41)	7 (2-31)	8 (2-43)	0,914
Serum VDBP (ng/ml)	0,27 (0,12-0,75)	0,24 (0,07-2,22)	0,29 (0,15-0,33)	<0,001
CVF VDBP (ng/ml)	0,71 (0,15-1,47)	0,63 (0,31-1,78)	1,38 (0,48-4,12)	<0,001

Üç grup karşılaştırmasında anlamlı çıkan sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırması Tablo 12’de gösterildi. Doğum haftası bakımından EDT ve PPRom grubu ($p<0,001$), EDT ve kontrol grubu ($p=0,002$) ile PPRom ve kontrol grubu ($p<0,001$) arasında; latent süre bakımından EDT ve PPRom grubu ($p<0,001$), EDT ve kontrol grubu ($p=0,005$) ile PPRom ve kontrol grubu ($p<0,001$) arasında; LDH bakımından EDT ve kontrol grubu ($p=0,005$) ile PPRom ve kontrol grubu ($p=0,041$) arasında; CVF VDBP bakımından EDT ve kontrol grubu ($p=0,003$) ile PPRom ve kontrol grubu ($p<0,001$) arasında; serum VDBP bakımından EDT ve kontrol grubu ($p<0,001$) ile PPRom ve kontrol grubu ($p<0,001$) arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu saptandı.

Tablo 12. Üç grup karşılaştırmasında anlamlı çıkan sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırması

		p
Doğum haftası	Erken doğum tehdidi- PPRom	$<0,001$
	Erken doğum tehdidi- kontrol	0,002
	PPROM-kontrol	$<0,001$
Latent süre	Erken doğum tehdidi- PPRom	$<0,001$
	Erken doğum tehdidi- kontrol	0,005
	PPROM-kontrol	$<0,001$
LDH	Erken doğum tehdidi- PPRom	1,000
	Erken doğum tehdidi- kontrol	0,005
	PPROM-kontrol	0,041
CVF VDBP	Erken doğum tehdidi- PPRom	0,454
	Erken doğum tehdidi- kontrol	0,003
	PPROM-kontrol	$<0,001$
Serum VDBP	Erken doğum tehdidi- PPRom	1,000
	Erken doğum tehdidi- kontrol	$<0,001$
	PPROM-kontrol	$<0,001$

Tüm hasta grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 13'te gösterildi. CVF VDBP ile serum VDBP, CRP, gebelik haftası, D vitamini, WBC, LDH ve ferritin arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. CVF VDBP ile doğum haftası ($r=-0,199$ ve $p=0,019$) ve latent süre ($r=-0,190$ ve $p=0,026$) arasında zayıf ters yönlü korelasyon varken, fibrinojen ($r=0,195$ ve $p=0,022$) ile zayıf pozitif yönlü korelasyon mevcuttu. Serum VDBP ile CVF VDBP, CRP, gebelik haftası, D vitamini, fibrinojen ve ferritin arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. Serum VDBP ile doğum haftası ($r=0,383$ ve $p<0,001$), latent süre ($r=0,208$ ve $p=0,014$), LDH ($r=0,350$ ve $p<0,001$) arasında zayıf pozitif korelasyon varken, WBC ($r=-0,191$ ve $p=0,025$) ile zayıf negatif yönlü korelasyon mevcuttu.

Tablo 13. Tüm hasta grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi

			Vajinal VDBP	Serum VDBP	CRP	Doğum haftası	Gebelik haftası	Latent süre	D vitamini	WBC	LDH	Fibrinojen	Ferritin
Spearman's rho	Vajinal VDBP	Correlation Coefficient	1,000	-,164	,023	-,199 [*]	,020	-,190 [*]	,081	-,059	,002	,195 [*]	-,033
		Sig. (2-tailed)	.	,054	,790	,019	,814	,026	,346	,494	,979	,022	,697
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Serum VDBP	Correlation Coefficient	-,164	1,000	-,092	,383 ^{**}	,112	,208 [*]	-,089	-,191 [*]	,350 ^{**}	-,128	-,034
		Sig. (2-tailed)	,054	.	,283	,000	,192	,014	,301	,025	,000	,134	,691
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	CRP	Correlation Coefficient	,023	-,092	1,000	-,019	-,052	,021	,003	,035	-,116	,255 ^{**}	,230 ^{**}
		Sig. (2-tailed)	,790	,283	.	,825	,547	,805	,973	,686	,174	,003	,007
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Doğum haftası	Correlation Coefficient	-,199 [*]	,383 ^{**}	-,019	1,000	,156	,700 ^{**}	,002	-,088	,117	-,140	,100
		Sig. (2-tailed)	,019	,000	,825	.	,069	,000	,977	,303	,171	,102	,243
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Gebelik haftası	Correlation Coefficient	,020	,112	-,052	,156	1,000	-,527 ^{**}	-,058	-,087	,127	,117	,000
		Sig. (2-tailed)	,814	,192	,547	,069	.	,000	,498	,309	,138	,171	,999
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Latent süre	Correlation Coefficient	-,190 [*]	,208 [*]	,021	,700 ^{**}	-,527 ^{**}	1,000	,025	-,008	-,039	-,193 [*]	,070
		Sig. (2-tailed)	,026	,014	,805	,000	,000	.	,774	,923	,654	,024	,415
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	D vitamini	Correlation Coefficient	,081	-,089	,003	,002	-,058	,025	1,000	,046	-,147	,131	,338 ^{**}
		Sig. (2-tailed)	,346	,301	,973	,977	,498	,774	.	,592	,085	,124	,000
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	WBC	Correlation Coefficient	-,059	-,191 [*]	,035	-,088	-,087	-,008	,046	1,000	-,097	-,063	-,001
		Sig. (2-tailed)	,494	,025	,686	,303	,309	,923	,592	.	,259	,465	,992
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	LDH	Correlation Coefficient	,002	,350 ^{**}	-,116	,117	,127	-,039	-,147	-,097	1,000	-,135	,033
		Sig. (2-tailed)	,979	,000	,174	,171	,138	,654	,085	,259	.	,114	,704
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Fibrinojen	Correlation Coefficient	,195 [*]	-,128	,255 ^{**}	-,140	,117	-,193 [*]	,131	-,063	-,135	1,000	,053
		Sig. (2-tailed)	,022	,134	,003	,102	,171	,024	,124	,465	,114	.	,537
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
	Ferritin	Correlation Coefficient	-,033	-,034	,230 ^{**}	,100	,000	,070	,338 ^{**}	-,001	,033	,053	1,000
		Sig. (2-tailed)	,697	,691	,007	,243	,999	,415	,000	,992	,704	,537	.
		N	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138

EDT grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 14'te gösterildi. CVF VDBP ile serum VDBP, CRP, doğum haftası, gebelik haftası, latent süre, D vitamini, WBC, LDH ve ferritin arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. CVF VDBP ile fibrinojen ($r=0,258$ ve $p=0,049$) arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. Serum VDBP ile CVF VDBP, doğum haftası, gebelik haftası, latent süre, D vitamini, WBC, LDH, fibrinojen ve ferritin arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. Serum VDBP ile CRP ($r=-0,365$ ve $p=0,004$) arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttu.

Tablo 14. EDT grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi

			Vajinal VDBP	Serum VDBP	CRP	Doğum haftası	Gebelik haftası	Latent Süre	D vitamini	WBC	LDH	Fibrinojen	Ferritin
Spearman's rho	Vajinal VDBP	Correlation Coefficient	1,000	,018	,043	,026	-,022	-,043	,065	-,015	-,012	,258*	-,063
		Sig. (2-tailed)	.	,895	,745	,843	,867	,747	,623	,911	,930	,049	,633
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Serum VDBP	Serum VDBP	Correlation Coefficient	,018	1,000	-,365**	,048	,166	-,115	,076	-,080	,115	,113	-,166
		Sig. (2-tailed)	,895	.	,004	,716	,208	,384	,569	,548	,387	,392	,208
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
CRP	CRP	Correlation Coefficient	,043	-,365**	1,000	,068	-,162	,177	,079	,021	-,137	,333*	,280*
		Sig. (2-tailed)	,745	,004	.	,607	,222	,180	,551	,874	,301	,010	,032
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Doğum haftası	Doğum haftası	Correlation Coefficient	,026	,048	,068	1,000	,104	,677**	,089	,046	-,183	,123	,182
		Sig. (2-tailed)	,843	,716	,607	.	,435	,000	,501	,732	,164	,354	,167
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Gebelik haftası	Gebelik haftası	Correlation Coefficient	-,022	,166	-,162	,104	1,000	-,606**	-,052	,009	,190	,074	,077
		Sig. (2-tailed)	,867	,208	,222	,435	.	,000	,698	,946	,149	,580	,564
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Latent süre	Latent süre	Correlation Coefficient	-,043	-,115	,177	,677**	-,606**	1,000	,062	,024	-,243	-,018	,099
		Sig. (2-tailed)	,747	,384	,180	,000	,000	.	,641	,860	,064	,890	,453
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
D vitamini	D vitamini	Correlation Coefficient	,065	,076	,079	,089	-,052	,062	1,000	,116	,021	,052	,407**
		Sig. (2-tailed)	,623	,569	,551	,501	,698	,641	.	,383	,877	,693	,001
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
WBC	WBC	Correlation Coefficient	-,015	-,080	,021	,046	,009	,024	,116	1,000	-,123	,001	,005
		Sig. (2-tailed)	,911	,548	,874	,732	,946	,860	,383	.	,352	,993	,968
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
LDH	LDH	Correlation Coefficient	-,012	,115	-,137	-,183	,190	-,243	,021	-,123	1,000	-,067	,021
		Sig. (2-tailed)	,930	,387	,301	,164	,149	,064	,877	,352	.	,613	,876
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Fibrinojen	Fibrinojen	Correlation Coefficient	,258*	,113	,333*	,123	,074	-,018	,052	,001	-,067	1,000	-,007
		Sig. (2-tailed)	,049	,392	,010	,354	,580	,890	,693	,993	,613	.	,960
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
Ferritin	Ferritin	Correlation Coefficient	-,063	-,166	,280*	,182	,077	,099	,407**	,005	,021	-,007	1,000
		Sig. (2-tailed)	,633	,208	,032	,167	,564	,453	,001	,968	,876	,960	.
		N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59

PPROM grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 15'te gösterildi. CVF VDBP ile serum VDBP, CRP, doğum haftası, gebelik haftası, latent süre, D vitamini, LDH, fibrinojen ve ferritin arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. CVF VDBP ile WBC ($r=-0,303$ ve $p=0,048$) arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttu. Serum VDBP ile CVF VDBP, latent süre, D vitamini, WBC, LDH ve fibrinojen arasında korelasyonunun olmadığı saptandı. Serum VDBP ile doğum haftası ($r=0,404$ ve $p=0,007$), gebelik haftası ($r=0,454$ ve $p=0,002$) ve ferritin ($r=-0,329$ ve $p=0,031$) arasında zayıf korelasyon mevcuttu.

Tablo 15. PPROM grubunda serum ve CVF VDBP'nin klinik ve laboratuvar değişkenleri ile ilişkisi

			Vajinal VDBP	Serum VDBP	CRP	Doğum haftası	Gebelik haftası	Latent Süre	D vitamini	WBC	LDH	Fibrinojen	Ferritin
Spearman's rho	Vajinal VDBP	Correlation Coefficient	1,000	,097	,078	,040	,104	-,062	,079	-,303*	,117	,005	,321*
		Sig. (2-tailed)	.	,538	,620	,801	,505	,694	,615	,048	,456	,977	,036
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Serum VDBP	Correlation Coefficient	,097	1,000	,029	,404**	,454**	-,175	-,182	-,202	,294	-,074	-,329*
		Sig. (2-tailed)	,538	.	,856	,007	,002	,261	,243	,195	,056	,636	,031
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	CRP	Correlation Coefficient	,078	,029	1,000	-,074	-,081	,145	,148	,103	-,203	,311*	,117
		Sig. (2-tailed)	,620	,856	.	,638	,607	,353	,344	,512	,193	,043	,455
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Doğum haftası	Correlation Coefficient	,040	,404**	-,074	1,000	,758**	-,051	-,177	-,084	,116	-,049	-,281
		Sig. (2-tailed)	,801	,007	,638	.	,000	,745	,256	,592	,459	,757	,068
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Gebelik haftası	Correlation Coefficient	,104	,454**	-,081	,758**	1,000	-,584**	-,075	-,186	,338*	,158	-,024
		Sig. (2-tailed)	,505	,002	,607	,000	.	,000	,633	,233	,026	,310	,880
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Latent Süre	Correlation Coefficient	-,062	-,175	,145	-,051	-,584**	1,000	-,075	-,021	-,432**	-,344*	-,156
		Sig. (2-tailed)	,694	,261	,353	,745	,000	.	,631	,896	,004	,024	,318
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	D vitamini	Correlation Coefficient	,079	-,182	,148	-,177	-,075	-,075	1,000	,052	-,133	,291	,400**
		Sig. (2-tailed)	,615	,243	,344	,256	,633	,631	.	,740	,394	,058	,008
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	WBC	Correlation Coefficient	-,303*	-,202	,103	-,084	-,186	-,021	,052	1,000	-,103	-,037	-,104
		Sig. (2-tailed)	,048	,195	,512	,592	,233	,896	,740	.	,510	,812	,507
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	LDH	Correlation Coefficient	,117	,294	-,203	,116	,338*	-,432**	-,133	-,103	1,000	,091	-,070
		Sig. (2-tailed)	,456	,056	,193	,459	,026	,004	,394	,510	.	,560	,655
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Fibrinojen	Correlation Coefficient	,005	-,074	,311*	-,049	,158	-,344*	,291	-,037	,091	1,000	,176
		Sig. (2-tailed)	,977	,636	,043	,757	,310	,024	,058	,812	,560	.	,258
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
	Ferritin	Correlation Coefficient	,321*	-,329*	,117	-,281	-,024	-,156	,400**	-,104	-,070	,176	1,000
		Sig. (2-tailed)	,036	,031	,455	,068	,880	,318	,008	,507	,655	,258	.
	N		43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43

Tüm hastalar latent sürenin 48 saatten kısa ve uzun olmasına göre iki gruba ayrıldı. İki grubun klinik özellikleri Tablo 16’da gösterildi. Buna göre iki grup arasında yaş, gravida, parite, abortus sayısı, boy, kilo, VKİ, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, fetal cinsiyet ve YDYBÜ ihtiyacı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğum haftasının latent sürenin 48 saatten az olduğu grupta daha erken ve term doğum oranının daha düşük olduğu saptandı.

Tablo 16. Tüm hastalarda latent süre <48 saat ve >48 saat gruplarının klinik özellikleri

	Latent süre <48 saat (n=48)	Latent süre >48 saat (n=90)	p
Yaş (yıl)	25,5 (16-44)	26 (16-39)	0,518
Gravida (n)	2 (1-9)	2 (1-8)	0,617
Parite (n)	1 (0-5)	1 (0-4)	0,696
Abortus (n)	0 (0-5)	0 (0-4)	0,434
Boy (cm)	160 (144-173)	160 (143-175)	0,239
Kilo (kg)	67,5 (53-105)	67,5 (50-107)	0,954
VKİ (kg/m ²)	27 (20-42)	26 (20-41)	0,563
Gebelik haftası (hafta)	35 (27-36)	32 (24-36)	0,001
Doğum haftası (hafta)	36 (28-41)	38 (27-41)	<0,001
Doğum şekli (n,%)			0,480
- Vajinal doğum	20 (%41,7)	32 (%35,6)	
- Sezaryen	28 (%58,3)	58 (%64,4)	
APGAR 1. dakika	9 (3-9)	9 (2-9)	0,693
APGAR 5. dakika	10 (6-10)	10 (5-10)	0,930
Fetal cinsiyet (n,%)	23 (%47,9)	45 (%50)	0,816
YDYBÜ ihtiyacı (n,%)	8 (%16,7)	9 (%10)	0,256
Term doğum (n,%)	14 (%29,2)	62 (%68,9)	<0,001

Tüm hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 17’de gösterildi. Buna göre iki grup arasında hemoglobin, WBC, platelet, CRP, AST, ALT, fibrinojen, albumin, ferritin, LDH, vitamin B12 ve D vitamini seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. CVF VDBP latent sürenin 48 saatten kısa olduğu grupta 0,31 ng/ml (0,07-2,22) ve 48 saatten uzun olduğu grupta 0,25 ng/ml (0,11-0,55) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Serum VDBP seviyeleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17. Tüm hastalarda latent süre <48 saat ve >48 saat gruplarının laboratuvar özellikleri

	Latent süre <48 saat (n=48)	Latent süre >48 saat (n=90)	p
Hemoglobin (g/dl)	10,9 (7,4-14)	11,1 (7,7-12,9)	0,811
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,3 (5,7-21,2)	11,3 (3-21,9)	0,652
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	234,9 $\pm$ 57,2	243,9 $\pm$ 71,9	0,455
C-reaktif protein (mg/dl)	4,1 (3-118)	4,5 (3-30,1)	0,868
AST(IU/L)	21 (10-48)	17 (7-86)	0,051
ALT(IU/L)	11,5 (4-55)	9 (4-32)	0,180
Fibrinojen (mg/dl)	517 (350-795)	499 (301-900)	0,115
Albumin (g/l)	33 (224,9-43)	33 (25-38)	0,896
Ferritin (ng)	14,5 (4-76)	13 (3-88)	0,645
LDH (U/L)	208,5 (88-428)	178,5 (116-411)	0,059
Vitamin B12 (pg/ml)	128 (80-261)	128,5 (80-427)	0,514
D vitamini (ng/ml)	7 (3-31)	7 (2-43)	0,856
CVF VDBP (ng/ml)	0,78 (0,15-1,98)	0,76 (0,31-4,12)	<0,001
Serum VDBP (ng/ml)	0,31 (0,07-2,22)	0,25 (0,11-0,55)	0,777

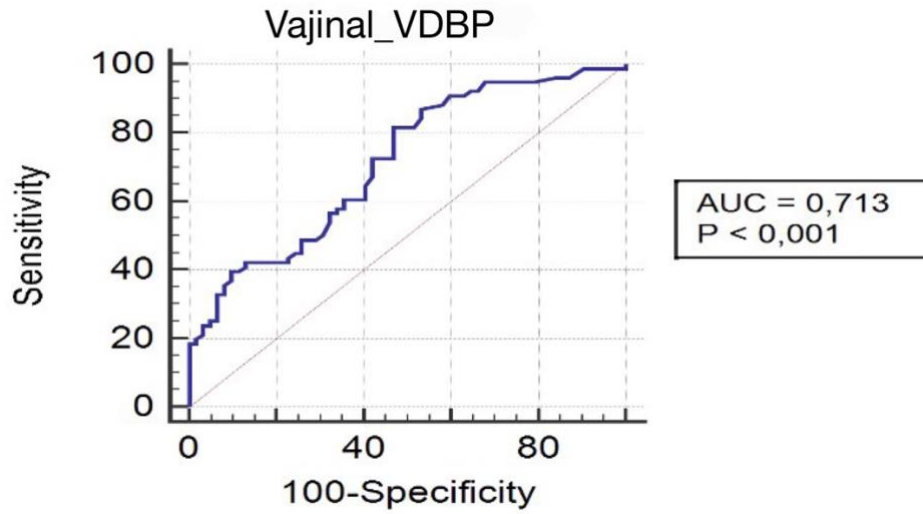
Gebelik haftaları kategorize edildiğinde ve bunlar arasında CVF VDBP ve serum VDBP değerleri karşılaştırıldığında; gebelik haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,950$ ve $p=0,087$).

Tablo 18. Gebelik haftalarına göre CVF ve serum VDBP değerlerinin karşılaştırılması

	24-27⁺⁶ hafta (n=12)	28-31⁺⁶ hafta (n=26)	32-33⁺⁶ hafta (n=32)	34-36⁺⁶ hafta (n=68)	p
Serum VDBP (ng/ml)	0,24 (0,18-0,6)	0,28 (0,14-0,57)	0,26 (0,13-0,54)	0,27 (0,07-2,22)	0,950
CVF VDBP (ng/ml)	0,93 (0,46-4,12)	0,72 (0,44-1,61)	0,72 (0,15-3,53)	0,84 (0,45-3,55)	0,087

Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 20'de ve ROC eğrisi Şekil 14'te gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin 0,63'ün üstünde olmasının %81,58 sensitivite, %53,23 spesifite ile preterm doğumu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p < 0,001$, $AUC = 0,713$).

Şekil 13. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

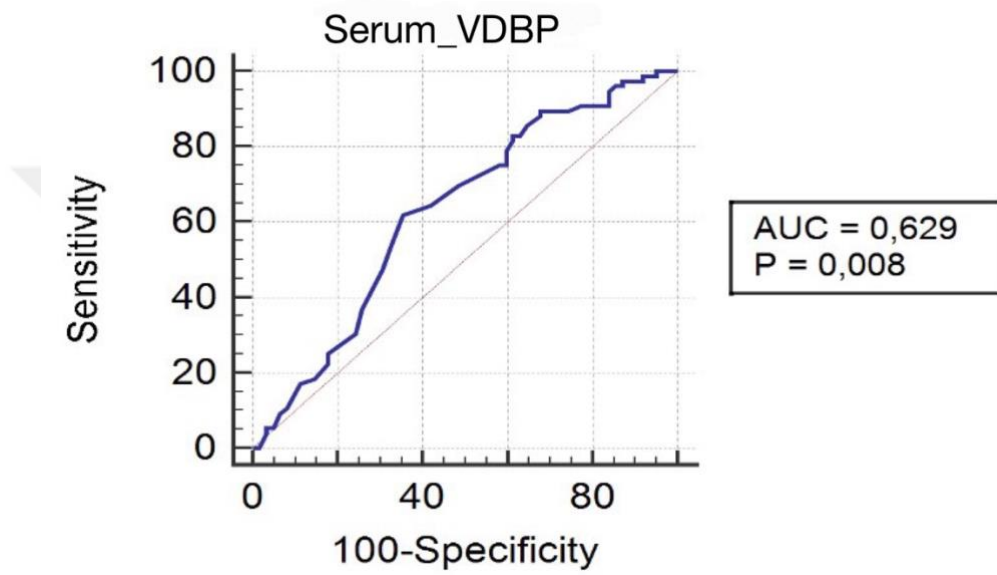


Tablo 19. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum
Sample size	138
Positive group ^a	76 (55,07%)
Negative group ^b	62 (44,93%)
^a Preterm_doğum = 1	
^b Preterm_doğum = 0	
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,713
Standard Error ^a	0,0437
95% Confidence interval ^b	0,630 to 0,787
z statistic	4,882
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,3480
Associated criterion	>0,63
Sensitivity	81,58
Specificity	53,23

Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 19'da ve ROC eğrisi Şekil 13'te gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin 0,26 ve altında olmasının %61,84 sensitivite, %64,52 spesifite ile preterm doğumu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı (p=0,008, AUC=0,629).

Şekil 14. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

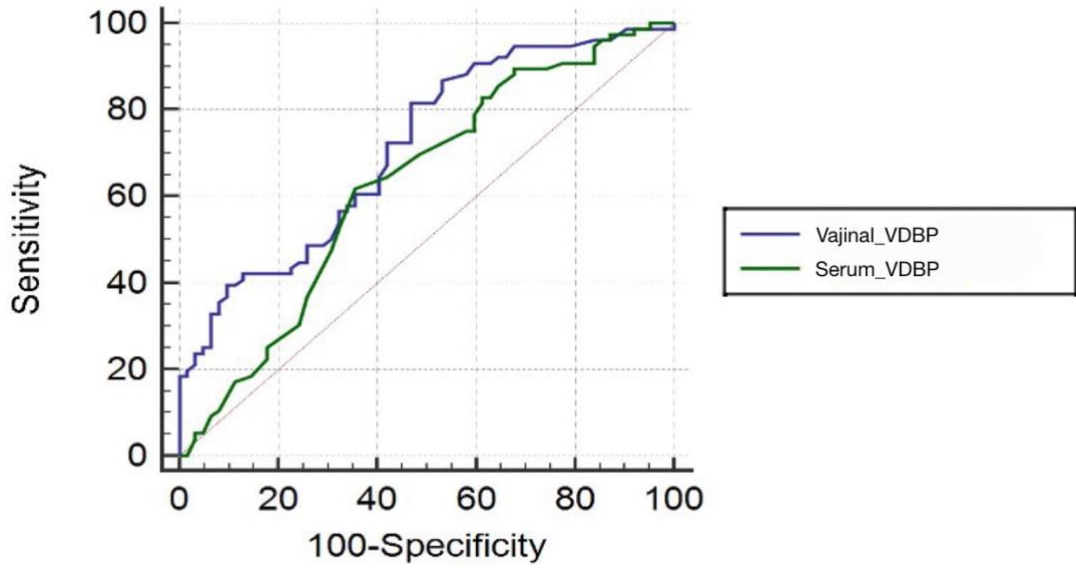


Tablo 20. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum
Sample size	138
Positive group ^a	76 (55,07%)
Negative group ^b	62 (44,93%)
^a Preterm_doğum = 1	
^b Preterm_doğum = 0	
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,629
Standard Error ^a	0,0487
95% Confidence interval ^b	0,542 to 0,709
z statistic	2,638
Significance level P (Area=0.5)	0,0084
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,2636
Associated criterion	≤0,26
Sensitivity	61,84
Specificity	64,52

Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum ve CVF VDBP'yi karşılaştıran ROC analizi Tablo 21'de ve ROC eğrisi Şekil 15'te gösterildi. Buna göre serum ve CVF VDBP arasında preterm doğumu öngörmeye açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,18$).

Şekil 15. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum ve CVF VDBP'yi karşılaştıran ROC eğrisi



Tablo 21. Tüm hasta grubunda preterm doğumu öngörmeye serum ve CVF VDBP'yi karşılaştıran ROC analizi

Variable 1	Serum_VDBP
Variable 2	Vajinal_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum

Sample size	138
Positive group ^a	76 (55,07%)
Negative group ^b	62 (44,93%)

^a Preterm_doğum = 1

^b Preterm_doğum = 0

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
Vajinal_VDBP	0,713	0,0437	0,630 to 0,787
Serum_VDBP	0,629	0,0487	0,542 to 0,709

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

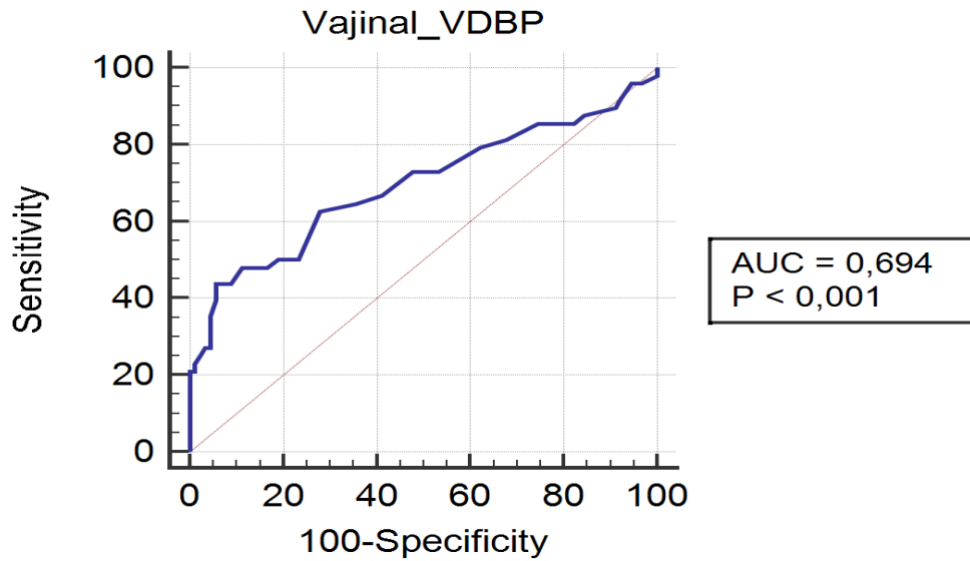
Pairwise comparison of ROC curves

Serum_VDBP ~ Vajinal_VDBP	
Difference between areas	0,0847
Standard Error ^a	0,0629
95% Confidence Interval	-0,0386 to 0,208
z statistic	1,346
Significance level	P = 0,1783

^a DeLong et al., 1988

Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 22'de ve ROC eğrisi Şekil 16'da gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin 0,44'ün üstünde olmasının %43,75 sensitivite, %94,44 spesifite ile latent sürenin 48 saatten kısa olmasını istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p < 0,001$, $AUC = 0,694$).

Şekil 16. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

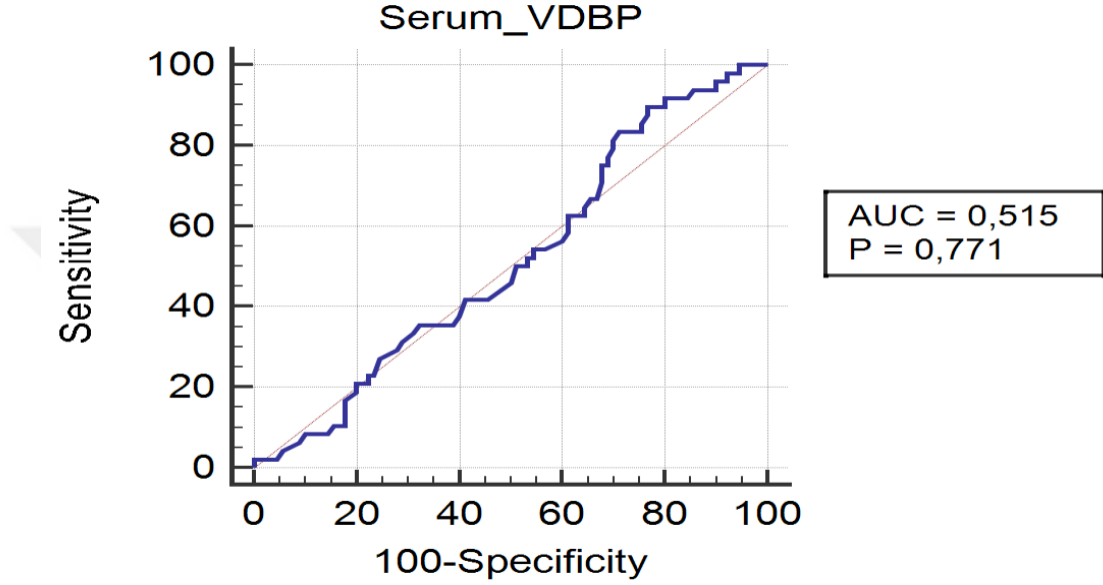


Tablo 22. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat
Sample size	138
Positive group ^a	48 (34,78%)
Negative group ^b	90 (65,22%)
^a Latent_süre_48_saat = 0	
^b Latent_süre_48_saat = 1	
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,694
Standard Error ^a	0,0520
95% Confidence interval ^b	0,610 to 0,770
z statistic	3,734
Significance level P (Area=0.5)	0,0002
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,3819
Associated criterion	>0,44
Sensitivity	43,75
Specificity	94,44

Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 23'te ve ROC eğrisi Şekil 17'de gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmediği saptandı ($p=0,771$, $AUC=0,515$).

Şekil 17. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 23. Tüm hasta grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat
Sample size	138
Positive group ^a	48 (34,78%)
Negative group ^b	90 (65,22%)

^a Latent_süre_48_saat = 0

^b Latent_süre_48_saat = 1

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

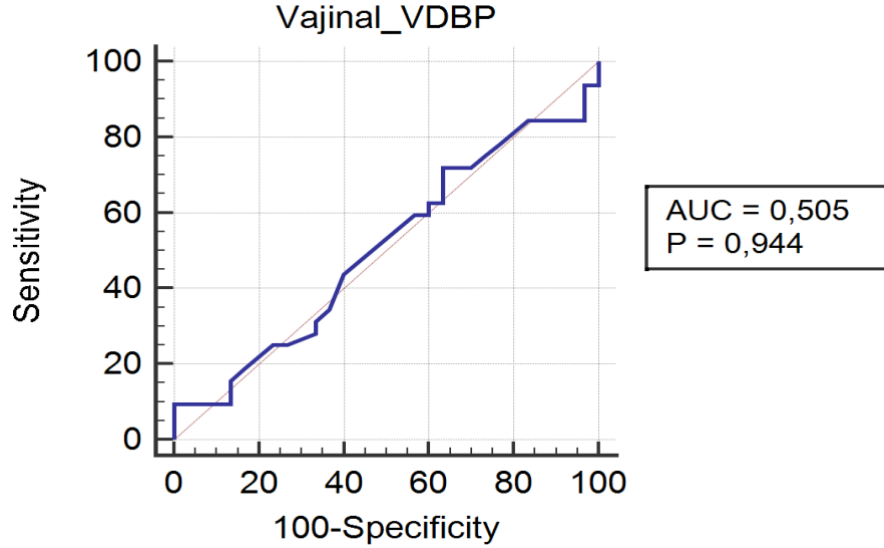
Area under the ROC curve (AUC)	0,515
Standard Error ^a	0,0506
95% Confidence interval ^b	0,428 to 0,601
z statistic	0,291
Significance level P (Area=0.5)	0,7712

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 24'te ve ROC eğrisi Şekil 18'de gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin erken preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,944$, $AUC=0,505$).

Şekil 18. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 24. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Erken_preterm

Sample size	62
Positive group ^a	32 (51,61%)
Negative group ^b	30 (48,39%)

^a Erken_preterm = 1

^b Erken_preterm = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

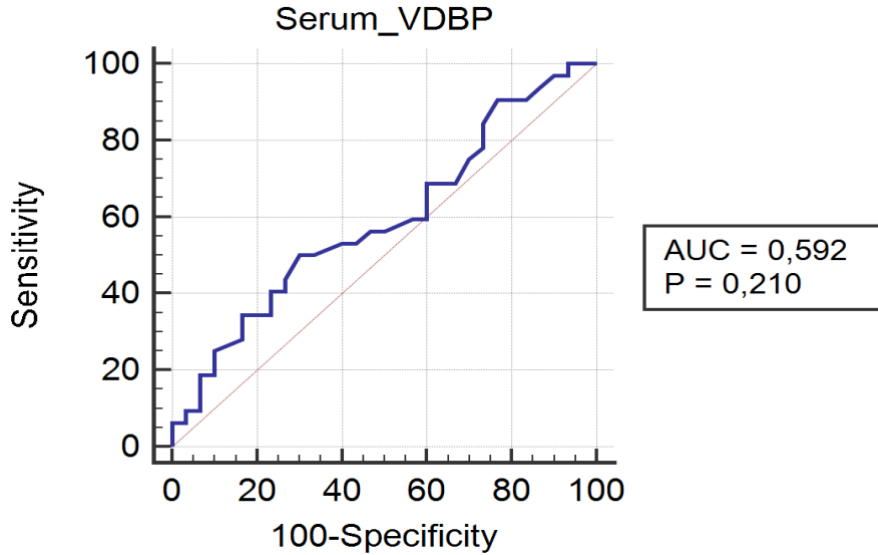
Area under the ROC curve (AUC)	0,505
Standard Error ^a	0,0747
95% Confidence interval ^b	0,375 to 0,635
z statistic	0,0697
Significance level P (Area=0.5)	0,9444

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 25'te ve ROC eğrisi Şekil 19'da gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin erken preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,210$, $AUC=0,592$).

Şekil 19. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 25. Tüm preterm doğum yapan hasta grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Erken_preterm
Sample size	62
Positive group ^a	32 (51,61%)
Negative group ^b	30 (48,39%)
^a Erken_preterm = 1	
^b Erken_preterm = 0	
Disease prevalence (%)	unknown

Area under the ROC curve (AUC)

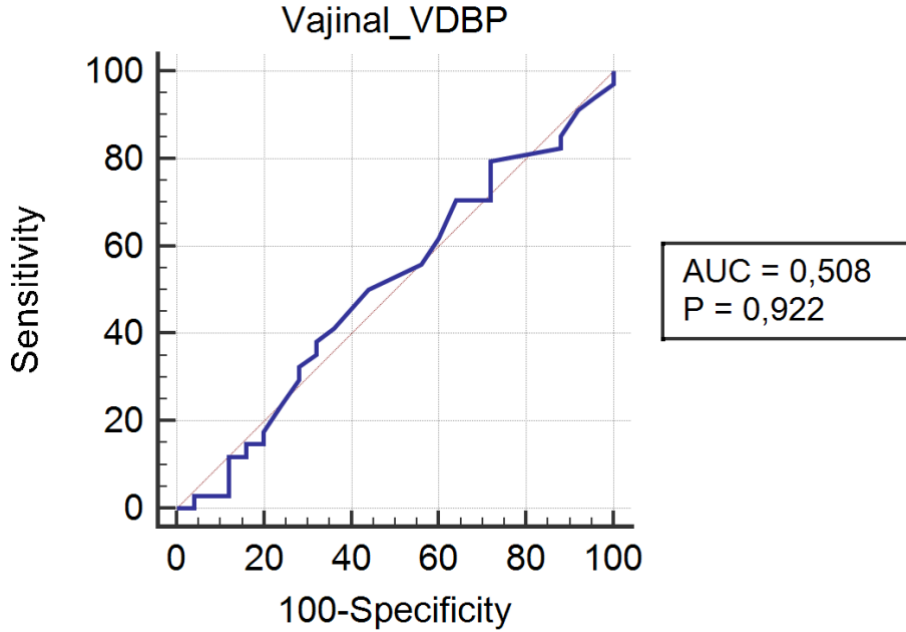
Area under the ROC curve (AUC)	0,592
Standard Error ^a	0,0731
95% Confidence interval ^b	0,459 to 0,715
z statistic	1,254
Significance level P (Area=0.5)	0,2098

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

EDT grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 26'da ve ROC eğrisi Şekil 20'de gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin EDT grubunda preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,922$, $AUC=0,508$).

Şekil 20. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 26. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum
Sample size	59
Positive group ^a	34 (57,63%)
Negative group ^b	25 (42,37%)
^a Preterm_doğum = 1	
^b Preterm_doğum = 0	
Disease prevalence (%)	unknown

Area under the ROC curve (AUC)

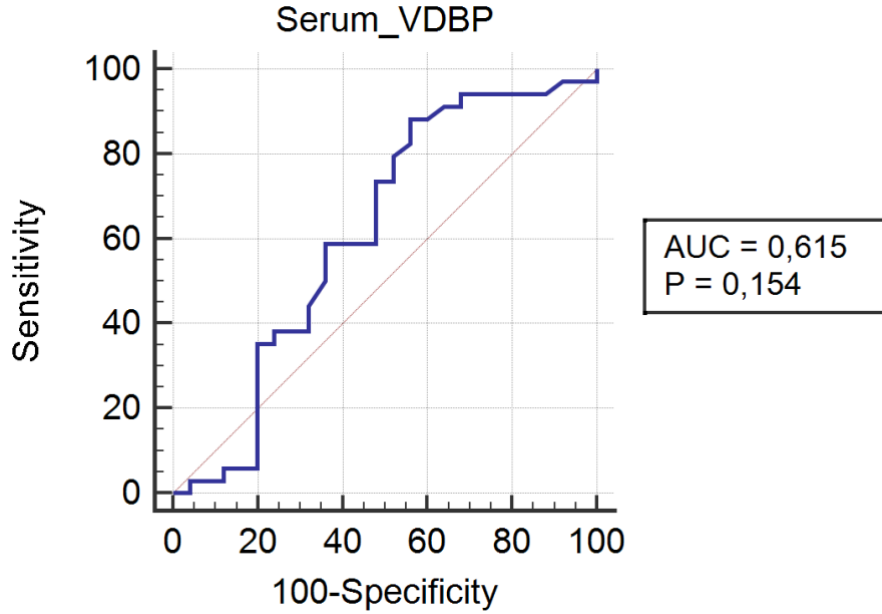
Area under the ROC curve (AUC)	0,508
Standard Error ^a	0,0779
95% Confidence interval ^b	0,374 to 0,640
z statistic	0,0982
Significance level P (Area=0.5)	0,9218

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

EDT grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 27'de ve ROC eğrisi Şekil 21'de gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin EDT grubunda preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,154$, $AUC=0,615$).

Şekil 21. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 27. EDT grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum

Sample size	59
Positive group ^a	34 (57,63%)
Negative group ^b	25 (42,37%)

^a Preterm_doğum = 1

^b Preterm_doğum = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

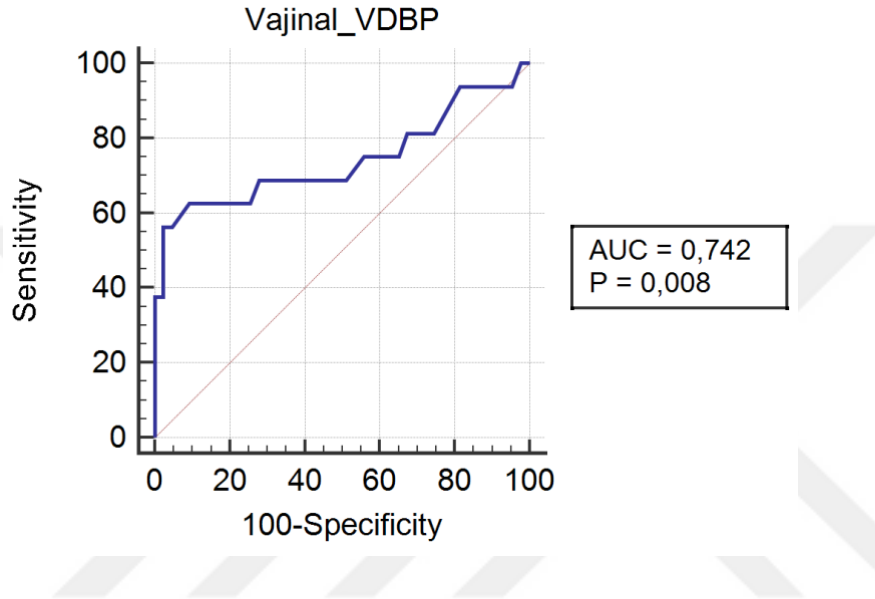
Area under the ROC curve (AUC)	0,615
Standard Error ^a	0,0805
95% Confidence interval ^b	0,479 to 0,739
z statistic	1,425
Significance level P (Area=0.5)	0,1541

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 28'te ve ROC eğrisi Şekil 22'de gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin 0,42'nin üstünde olmasının %56,25 sensitivite, %97,67 spesifite ile latent sürenin 48 saatten kısa olmasını istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p=0,008$, $AUC=0,742$).

Şekil 22. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

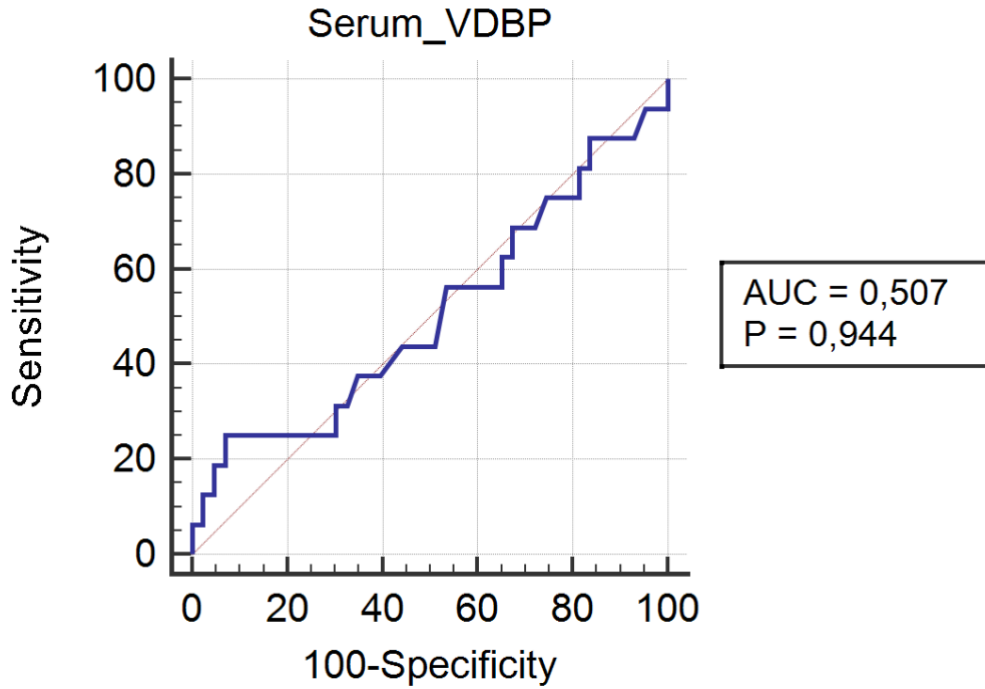


Tablo 28. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat
Sample size	59
Positive group ^a	16 (27,12%)
Negative group ^b	43 (72,88%)
^a Latent_süre_48_saat = 0	
^b Latent_süre_48_saat = 1	
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,742
Standard Error ^a	0,0909
95% Confidence interval ^b	0,612 to 0,847
z statistic	2,661
Significance level P (Area=0.5)	0,0078
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,5392
Associated criterion	>0,42
Sensitivity	56,25
Specificity	97,67

EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 29'da ve ROC eğrisi Şekil 23'te gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmediği saptandı ($p=0,944$, $AUC=0,507$).

Şekil 23. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 29. EDT grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat

Sample size	59
Positive group ^a	16 (27,12%)
Negative group ^b	43 (72,88%)

^a Latent_süre_48_saat = 0

^b Latent_süre_48_saat = 1

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

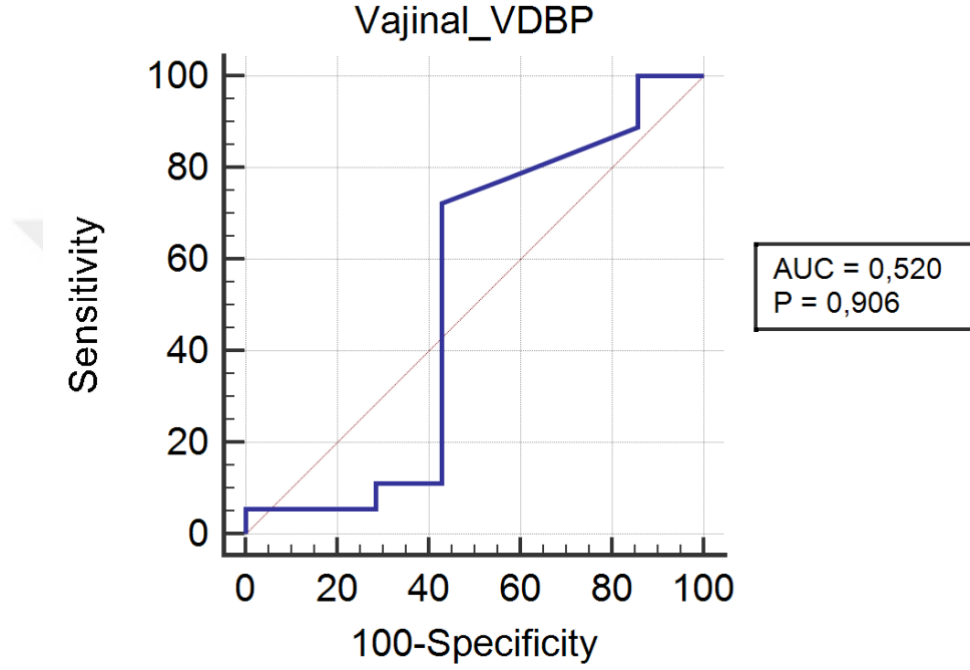
Area under the ROC curve (AUC)	0,507
Standard Error ^a	0,0928
95% Confidence interval ^b	0,373 to 0,639
z statistic	0,0705
Significance level P (Area=0.5)	0,9438

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 30'da ve ROC eğrisi Şekil 24'te gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin erken preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,906$, $AUC=0,520$).

Şekil 24. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 30. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Erken_preterm

Sample size	25
Positive group ^a	18 (72,00%)
Negative group ^b	7 (28,00%)

^a Erken_preterm = 1

^b Erken_preterm = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

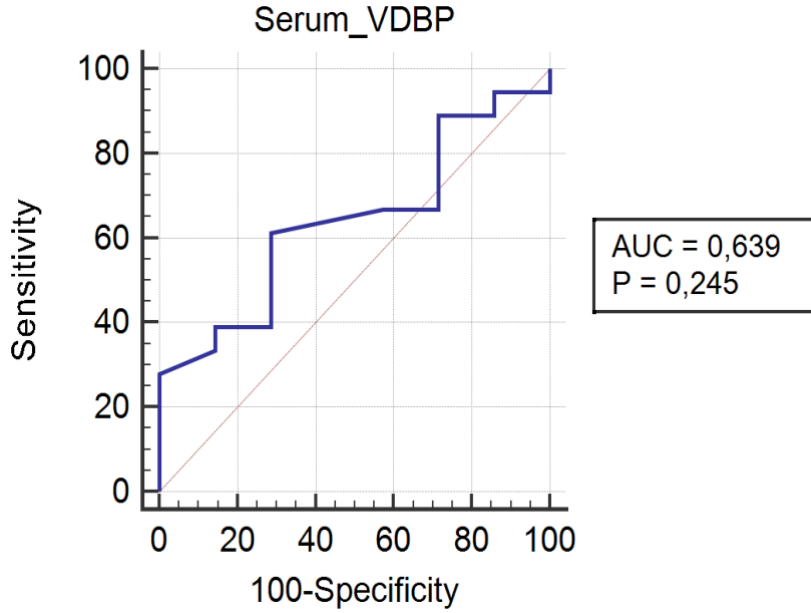
Area under the ROC curve (AUC)	0,520
Standard Error ^a	0,167
95% Confidence interval ^b	0,313 to 0,722
z statistic	0,119
Significance level P (Area=0.5)	0,9055

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 31'de ve ROC eğrisi Şekil 25'te gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin erken preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,245$, $AUC=0,639$).

Şekil 25. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 31. Preterm doğumla sonuçlanan EDT grubunda erken preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Erken_preterm
Sample size	25
Positive group ^a	18 (72,00%)
Negative group ^b	7 (28,00%)

^a Erken_preterm = 1

^b Erken_preterm = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

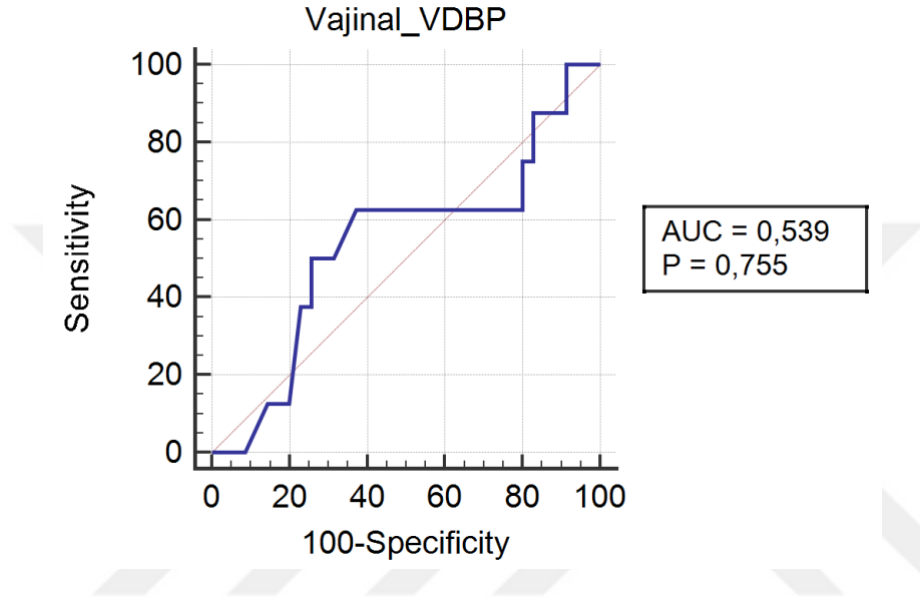
Area under the ROC curve (AUC)	0,639
Standard Error ^a	0,120
95% Confidence interval ^b	0,424 to 0,819
z statistic	1,162
Significance level P (Area=0.5)	0,2452

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 32'de ve ROC eğrisi Şekil 26'da gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,755$, $AUC=0,539$).

Şekil 26. PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 32. PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum

Sample size	43
Positive group ^a	8 (18,60%)
Negative group ^b	35 (81,40%)

^a Preterm_doğum = 1

^b Preterm_doğum = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

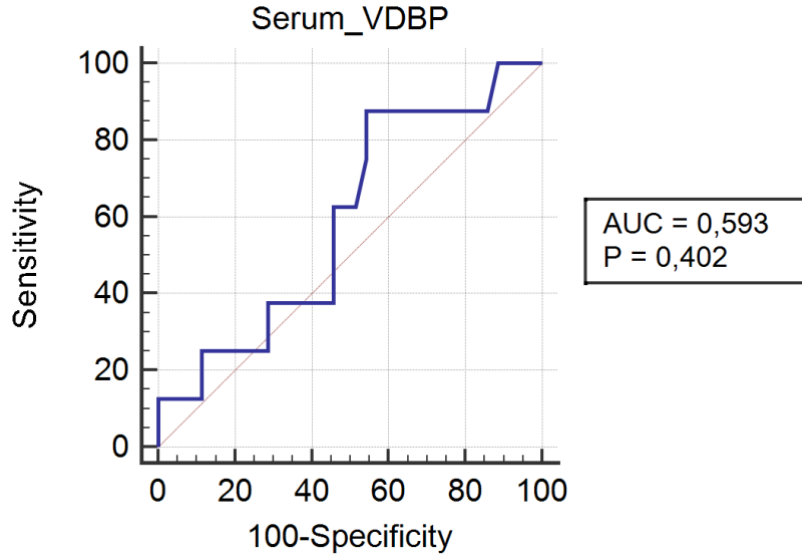
Area under the ROC curve (AUC)	0,539
Standard Error ^a	0,126
95% Confidence interval ^b	0,381 to 0,692
z statistic	0,312
Significance level P (Area=0.5)	0,7553

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 33'te ve ROC eğrisi Şekil 27'de gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,402$, $AUC=0,593$).

Şekil 27. PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 33. PPROM grubunda preterm doğumu öngörmede serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Preterm_doğum

Sample size	43
Positive group ^a	8 (18,60%)
Negative group ^b	35 (81,40%)

^a Preterm_doğum = 1

^b Preterm_doğum = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

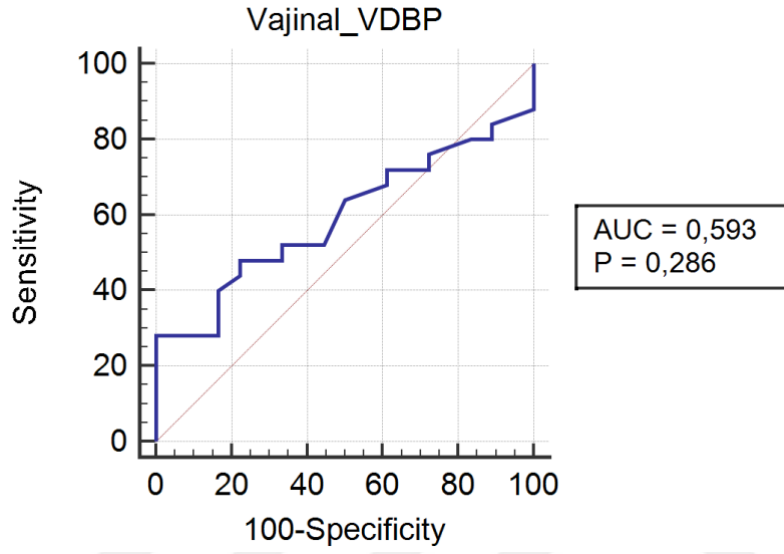
Area under the ROC curve (AUC)	0,593
Standard Error ^a	0,111
95% Confidence interval ^b	0,432 to 0,740
z statistic	0,839
Significance level P (Area=0.5)	0,4016

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 34'te ve ROC eğrisi Şekil 28'te gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmediği saptandı ($p=0,286$, $AUC=0,593$).

Şekil 28. PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 34. PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat
Sample size	43
Positive group ^a	25 (58,14%)
Negative group ^b	18 (41,86%)
^a Latent_süre_48_saat = 0	
^b Latent_süre_48_saat = 1	
Disease prevalence (%)	unknown

Area under the ROC curve (AUC)

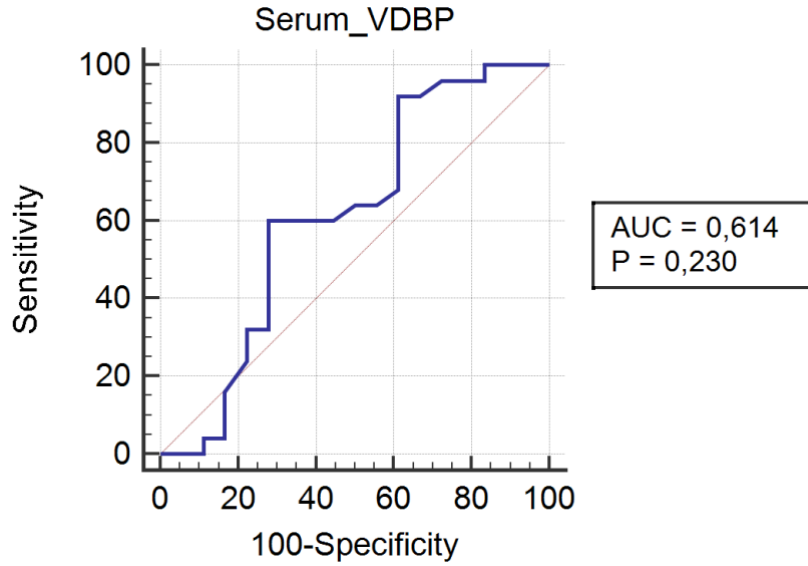
Area under the ROC curve (AUC)	0,593
Standard Error ^a	0,0875
95% Confidence interval ^b	0,433 to 0,740
z statistic	1,067
Significance level P (Area=0.5)	0,2862

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 35'te ve ROC eğrisi Şekil 29'da gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmediği saptandı ($p=0,230$, $AUC=0,614$).

Şekil 29. PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 35. PPROM grubunda latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Latent_süre_48_saat

Sample size	43
Positive group ^a	25 (58,14%)
Negative group ^b	18 (41,86%)

^a Latent_süre_48_saat = 0

^b Latent_süre_48_saat = 1

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

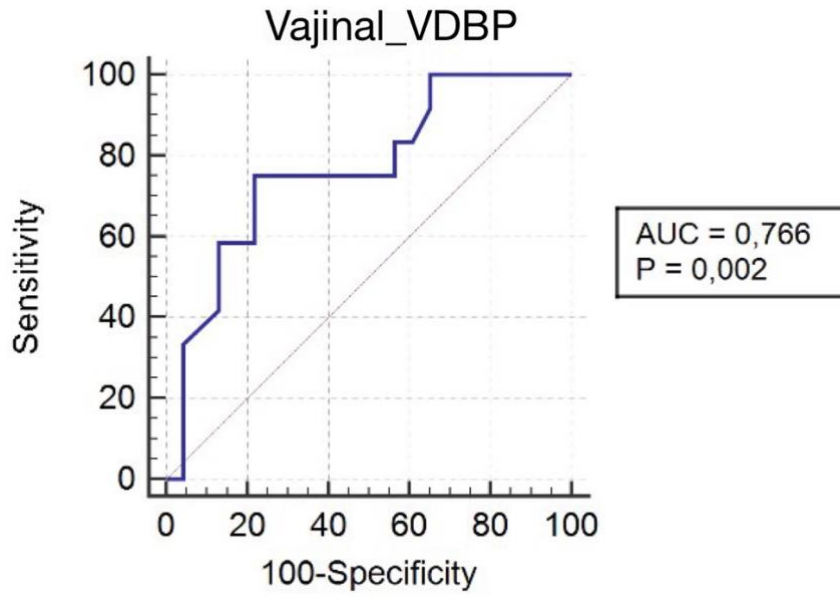
Area under the ROC curve (AUC)	0,614
Standard Error ^a	0,0953
95% Confidence interval ^b	0,454 to 0,759
z statistic	1,201
Significance level P (Area=0.5)	0,2298

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmde CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 37'de ve ROC eğrisi Şekil 31'de gösterildi. Bu analize göre; CVF VDBP'nin 0,81'in üzerinde olmasının %75 sensitivite, %78,26 spesifite ile erken preterm doğumu öngördüğü saptandı (p=0,002, AUC=0,766).

Şekil 30. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmde CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

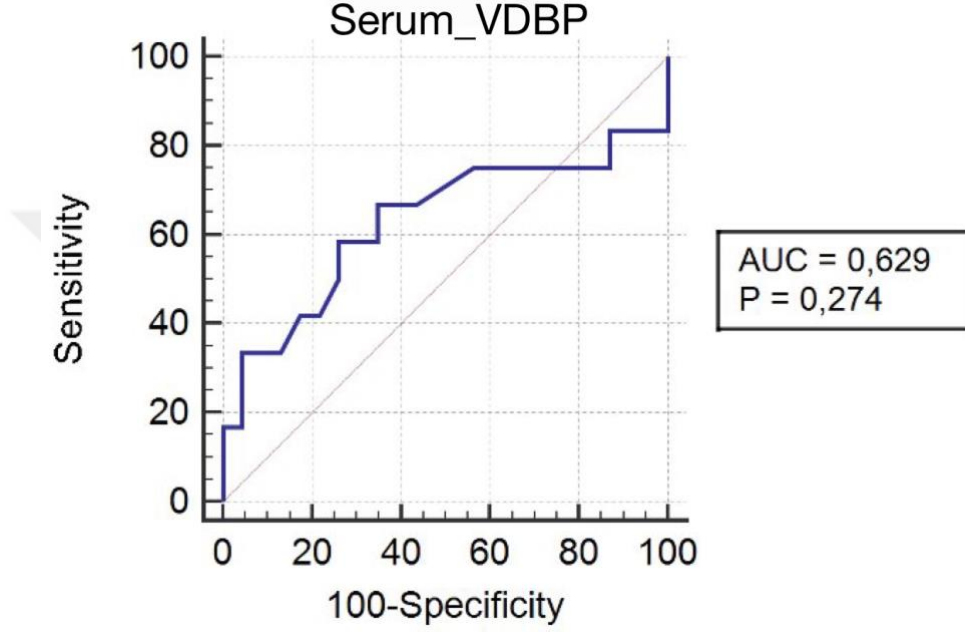


Tablo 36. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmde CVF VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Vajinal_VDBP
Classification variable	Erken_preterm
Sample size	35
Positive group ^a	12 (34,29%)
Negative group ^b	23 (65,71%)
^a Erken_preterm = 1	
^b Erken_preterm = 0	
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,766
Standard Error ^a	0,0870
95% Confidence interval ^b	0,593 to 0,892
z statistic	3,060
Significance level P (Area=0.5)	0,0022
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,5326
Associated criterion	>0,81
Sensitivity	75,00
Specificity	78,26

Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 36'da ve ROC eğrisi Şekil 30'ta gösterildi. Bu analize göre; serum VDBP'nin erken preterm doğumu öngörmediği saptandı ($p=0,274$, $AUC=0,629$).

Şekil 31. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi



Tablo 37. Preterm doğumla sonuçlanan PPRM grubunda erken preterm doğumu öngörmeye serum VDBP'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

Variable	Serum_VDBP
Classification variable	Erken_preterm

Sample size	35
Positive group ^a	12 (34,29%)
Negative group ^b	23 (65,71%)

^a Erken_preterm = 1

^b Erken_preterm = 0

Disease prevalence (%)	unknown
------------------------	---------

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,629
Standard Error ^a	0,118
95% Confidence interval ^b	0,449 to 0,785
z statistic	1,093
Significance level P (Area=0.5)	0,2744

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 24-37 haftalar arasında EDT ve PPRom tanısı alan hastalarda ve aynı haftalardaki sağlıklı kontrol grubu gebelerde servikovajinal sıvı (CVF) ve serum VDBP düzeyi seviyelerinin doğum zamanını öngörmedeki yerlerini değerlendirdik.

Çalışmamızın temel bulguları şu şekildedir;

- (i) CVF VDBP düzeyinin 0,64 ng/ml ve üstünde olması gruplardan bağımsız olarak preterm doğumu öngörmektedir.
- (ii) Serum VDBP düzeyinin 0,26 ng/ml ve altında olması gruplardan bağımsız olarak preterm doğumu öngörmektedir.
- (iii) CVF VDBP düzeyinin 0,44 ng/ml'nin üstünde olması gruplardan bağımsız olarak latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
- (iv) EDT grubunda CVF VDBP düzeyinin 0,47 ng/ml'nin üstünde olması latent sürenin 48 saatten kısa olmasını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
- (v) Preterm doğumla sonuçla PPRom grubunda CVF VDBP düzeyinin 0,81 ng/ml'nin üstünde olması erken preterm doğumu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Dünyanın birçok ülkesinde perinatal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olarak önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Spontan veya iatrojenik olsun, erken doğumların azaltılması, prematüritenin yoğun bakım ve uzman sağlık personeli ihtiyacının toplumlara getirdiği büyük mali yük ile birlikte aynı zamanda sosyal etkisinin en aza indirilmesi açısından da son derece önemlidir (202,203).

Çeşitli mekanizmalar erken doğuma neden olabilmekle birlikte olguların %75'i spontandır. Spontan erken doğum vakaların %30-40'ı fetal membranların erken rüptürü nedeniyle oluşmaktadır ve olguların yaklaşık olarak yarısına yakını rüptür olmadan servikal dilatasyona neden olan uterus kasılmalarını takiben meydana gelir (1,5).

Erken doğumun patogenezi hala net bir şekilde anlaşılamamaktadır. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları birçok mekanizmasının etkili olduğu karmaşık bir sendrom olabileceğini düşündürmektedir. 23-24. gebelik haftalarında kısa servikal uzunluk saptanması, fetal fibronektin pozitifliği, PPRM öyküsü ve fetal membranların zayıflamasına neden olabilecek Ehler Danlos Sendromu gibi bağ dokusu hasarı ile ilişkili bağ dokusu bozuklukları etyoloji hakkında yol gösterici olabilir. Henüz tüm spontan preterm doğumları yüksek doğruluk oranı ile öngörebilecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Erken doğum tehdidi ile başvuran kadınlarda doğumun zamanını öngörmek; tokoliz, kortikosteroidler ve magnezyum sülfat gibi profilaktik müdahaleler yoluyla fetüsün uygun hastaneye intrauterin transferi için kadın doğum uzmanlarına zaman kazandırır. Miad doğum ve erken doğumun fizyolojisini ve patolojisini net bir şekilde anlamak spontan preterm doğum mekanizmasını düzeltmeye yardımcı olabilir (204,205).

Erken doğum; inflamasyon, kanama, anne veya fetusun hipotalamo-hipofizer-adrenal aksında erken aktivasyon, immün mekanizmalarda bozulma, myometriyal gerilme ve servikal yetmezlik gibi çeşitli nedenlerle gerçekleşebilir. Tüm bu mekanizmalar; myometriyal kasılmalara, hücre dışı matriks bileşenlerinin bozulmasına, inflamasyonu ve apoptozu indükleyen sitokinlerin salınmasına neden olur. Etiyolojileri ortak olmasına rağmen spontan erken doğum ve PPRM farklı patofizyolojik yollardan kaynaklanır, ancak her iki durumda da inflamasyon ortak bir mekanizmadır (206).

Vitamin D bağlayıcı protein; D vitamini sisteminin hayati bir bileşenidir ve hamilelik sırasında önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar bu artışın farklı büyüklüklerde olduğunu göstermektedir, bazı çalışmalarda hamile olmayan kadınlara kıyasla % 40-50 gibi yüksek bir artış bildirilmektedir. Gebelikte, VDBP'deki artışın yükselen östrojene yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gebelik sırasında plasental sitotrofoblastların yüzeyinde artan VDBP ekspresyonu, tekrarlayan erken gebelik kaybında doku hasarından kaynaklanan aktin filamentlerini temizlemek ve aşırı sitotrofoblast proliferasyonunu kontrol etmek amacıyla artmış olabilir (207). Bu mekanizmalar nedeniyle VDBP'nin plasantasyon anomali ve açıklanamayan gebelik kayıplarının patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Gebelik sırasında CVF'de bulunan VDBP'nin plazma transüdatı

kaynaklı olduğu düşünölmektedir. Doğum sırasında ve doğumdan 0-3 gün önce toplanan CVF'de VDBP'nin önemli ölçüde artması, servikal yeniden şekillenmeye ve ardından fetal membran rüptürüne yol açan, doğumun enflamatuvar sürecinin bir sonucu olarak kan damarlarının geçirgenliğinin artmasına bağlanabilir. Gerçekten de, VDBP sentezi in-vitro olarak pro-enflamatuvar sitokin IL-6'nın varlığıyla artırılabilir. VDBP; enflamatuvar hücrelerin yanı sıra fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin reseptörüne bağlanarak etki eder. Fibroblastlar serviksin hücre dışı yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynar ve serviks doğuma hazırlanırken inflamatuvar süreç tarafından aktive edilir (208).

23-34. gebelik haftaları arasında spontan preterm eylem tanısı konulan 148 gebe ve PPR0M tanısı konulan 103 gebenin dahil olduğu tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmada, hastaların amniyosentez örneği(AF) ve CVF'lerindeki VDBP düzeyleri ölçölmüştür. Bu çalışmada CVF'deki VDBP konsantrasyonundaki artışın, bağımsız olarak, gebe kadınlarda 48 saat içinde preterm doğumu öngördüğü bulunmuştur (209).

Kook ve arkadaşları çalışmalarında; CVF'daki VDBP seviyelerinin PPR0M'lu gebelerde erken doğum yapan gebelere göre anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardı. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın ortaya koyduğu sonuçlarla benzerlik taşımaktadır. Preterm doğum yapan kadınların CVF VDBP seviyesinin bağımsız olarak intraamniyotik enfeksiyonu ve sonraki 48 saat içinde preterm doğumu öngördüğünü çalışmalarında belirtmişlerdi(209). Bizim çalışmamızda ise PPR0M grubunda CVF'da VDBP değeri 0.81 ng/ml'nin üzerinde olması erken preterm doğumu öngörmeye cut-off değeri olduğu bulundu.

Yapılan bazı çalışmalar VDBP'nin gebeliğin ikinci yarısında tüm hamile kadınların CVF'sinde tespit edilebilir olduğunu ve 20 ila 35. gebelik haftaları arasında CVF VDBP seviyesinde bir değışiklik olmadığını göstermiştir, bu da VDBP'nin alt genital sistem sıvısının fizyolojik bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir(193).

Pereira ve arkadaşları erken doğumun tanısını koymak için invaziv olmayan biyobelirteçler araştırmak amacıyla 18 kadının CVF'sindeki 205 proteini incelemişler ve VDBP'nin, kontrollerle karşılaştırıldığında spontan erken doğum yaşayan kadınlarda farklı şekilde eksprese edildiğini tanımlamıştır (210). Liong ve ekibinin term tekil gebelerde yaptığı bir çalışmada gebeliğin son dört haftasında, CVF'deki

VDBP konsantrasyonunun 36 - 37. gebelik haftalarına kıyasla 40 - 41. haftalarda önemli ölçüde yükseldiği saptanmıştır (211). Bu sonuç çalışmamızdaki gibi gebelik haftasının artışı ile VDBP'nin doğumun yaklaşmasıyla ilişkili olarak arttığını düşündürmektedir.

CVF'de artan VDBP konsantrasyonu hem term, hem de preterm gebelerde, spontan doğum ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum da VDBP'deki artışın, doğumun yaklaşmasıyla birlikte servikal yeniden şekillenme ve fetal membran zayıflamasının ayrılmaz bir parçası olan artmış inflamasyonun ve doku hasarının göstergesi olabileceğini ve EDT ile hastaneye başvuran gebede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir.

Literatürde serum VDBP düzeyinin preterm doğum ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 2020 yılında yapılan bir çalışmada spontan preterm doğum yapan kadınların serumlarında VDBP düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu azalmanın fetus için optimum intrauterin şartların bozulmasına neden olarak preterm doğuma yol açtığı düşünülmektedir (212). Bu sonuçlar da çalışmamızın bulgularından biri olan serum VDBP düzeyinin 0,26 ng/ml ve altında olması gruplardan bağımsız olarak preterm doğumu öngörmesi durumu destekler niteliktedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlamaları vardı. İlk olarak, SPTD riskinin değerlendirilmesine katkıda bulunabilecek potansiyel olarak önemli diğer testler (örn. fetal fibronektin ve sonografik servikal uzunluk) hakkında veri bulunmamaktadır. Diğer bir negatif faktör ise VDBP düzeyi ile sonuçlar arasındaki ilişkiyi etkileyebilme potansiyeli bulunan; son cinsel ilişki, bakteriyel vajinoz, vajinal mikrobiyoloji ve CVF albümin düzeyi gibi karıştırıcı faktörler hakkında bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca küçük örneklem boyutları, yetersiz ölçüm yöntemleri de mevcut veriler ile kesin sonuçlar çıkarma yeteneğimizi engellemektedir. Çalışmamız tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması da bulgularımızın genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın sonuçlarının farklı ve daha büyük bir popülasyonda ileriye dönük olarak doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Spontan erken doğum ve PPRM için her iki durumda da inflamasyon ortak bir mekanizma olduğu bilinen bir gerçektir. Değindiğimiz tüm çalışmalar göz önüne alındığında VDBP'nin inflamasyonda rol oynadığı açıktır. CVF'da saptanan VDBP'nin plazma transüdası kaynaklı olduğu dikkate alındığında, CVF'da VDBP düzeylerinin artmasının inflamasyon göstergesi olabileceğini akla getirir.

Çalışmamız CVF VDBP arttıkça doğuma kadar geçen latent sürenin ve doğum haftasının kısalacağını ve serum VDBP düzeyi azaldıkça preterm doğum görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Ayrıca PPRM grubunda CVF VDBP'nin yüksek spesifite ve sensitivite ile erken preterm doğumu öngördüğü saptanmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Dec;138(6):945–6.
2. Kafkaslı A. Preterm Eylem. *Journal of Family Medicine Special Topics*. 2014;5(5):106–11.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan;371(9606):75–84.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(4):165–77.
5. Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP. Preterm Birth. In: *Obstetrics and Gynecology*. 7th Editions. 2015. p. 150–201.
6. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 2016 Jun;42:59–73.
7. Ryu HK, Moon JH, Heo HJ, Kim JW, Kim YH. Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017 Feb 18;136(2):145–50.
8. Holst RM, Hagberg H, Wennerholm UB, Skogstrand K, Thorsen P, Jacobsson B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):268–77.
9. Ryu A, Park KH, Oh KJ, Lee SY, Jeong EH, Park JW. Predictive value of combined cervicovaginal cytokines and gestational age at sampling for intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 May;92(5):517–24.
10. Jung EY, Park KH, Han BR, Cho SH, Ryu A. Measurement of Interleukin 8 in Cervicovaginal Fluid in Women With Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Amniotic Fluid Samples. *Reprod Sci*. 2017 Jan;24(1):142–7.
11. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 10;10.

12. Liong S, Di Quinzio MKW, Heng YJ, Fleming G, Permezel M, Rice GE, et al. Proteomic analysis of human cervicovaginal fluid collected before preterm premature rupture of the fetal membranes. *REPRODUCTION*. 2013 Feb;145(2):137–47.
13. Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients*. 2020 May 20;12(5):1489.
14. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013 Nov 15;10(S1):S2.
15. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Preterm Birth. In: *Williams Obstetrics*. 25th Edition. 2018. p. 803–34.
16. Martin JA, MPH, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2016. *National vital statistics reports* . 2018 Jan 31;1–54.
17. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Oct;128(4):e155–64.
18. Methods for Estimating the Due Date. ACOG Committee Opinion No: 700 . 2017 May;(129):e150–4.
19. Benson CB, Doubilet PM. Sonographic prediction of gestational age: accuracy of second- and third-trimester fetal measurements. *American Journal of Roentgenology*. 1991 Dec;157(6):1275–7.
20. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1089–92.
21. Maloni JA. Antepartum Bed Rest for Pregnancy Complications: Efficacy and Safety for Preventing Preterm Birth. *Biol Res Nurs*. 2010 Oct 26;12(2):106–24.
22. Lewit EM, Baker LS, Corman H, Shiono PH. The direct cost of low birth weight. *Future Child*. 1995;5(1):35–56.
23. Ferguson JE, Dyson DC, Harold Holbrook R, Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):788–95.
24. Anotayanonth S, Subhedar N V, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. In: Anotayanonth S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.

25. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. In: Crowther CA, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
26. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. The Lancet. 2002 Nov;360(9344):1489–97.
27. Tatlı G, Bumin G, Elbasan B, Mutlu A, Akyürek G. Erken ve Geç Prematüre Doğan Bebeklerin Duyusal Fonksiyonlarının İncelenmesi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi. 2023 Jan 10;11(1):11–8.
28. Geneva. World health statistics. World Health Organisation. 2013;114–114.
29. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. JAMA. 2013 May 1;309(17):1810.
30. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar MH, et al. Placental Vascular Pathology Findings and Pathways to Preterm Delivery. Am J Epidemiol. 2009 Jul 15;170(2):148–58.
31. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal Nutrition and Spontaneous Preterm Birth. Am J Epidemiol. 1992 Sep 1;136(5):574–83.
32. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring Complications in Second Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2009 Jun;113(6):1217–24.
33. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol. 1993 Feb;168(2):585–91.
34. Berkowitz GS, Kasl S V. The role of psychosocial factors in spontaneous preterm delivery. J Psychosom Res. 1983 Jan;27(4):283–90.
35. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. Nat Med. 1995 May 1;1(5):460–3.
36. Zoumakis E, Makrigiannakis A, Maefioris AN, Stournaras C, Gravanis A. Endometrial Corticotropin-Releasing Hormone. Ann N Y Acad Sci. 1997 Sep 17;828(1):84–94.
37. Jones SA, Challis JRG. Effects of Corticotropin-Releasing Hormone and Adrenocorticotropin on Prostaglandin Output by Human Placenta and Fetal Membranes. Gynecol Obstet Invest. 1990;29(3):165–8.
38. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002 Jan 28;8(1):3–13.

39. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May;166(5):1515–28.
40. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, Feingold M, Newton E, Thomas GB. Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Sep;153(1):38–43.
41. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor- α in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1159–62.
42. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: Correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Aug;173(2):606–12.
43. Williams MAS, Mittendorf RMM, Lieberman EMD, Monson RRMS. Adverse Infant Outcomes Associated With First-Trimester Vaginal Bleeding. *Obstetrics & Gynecology.* 1991 Jul;78(1):14–8.
44. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):830.e1-830.e19.
45. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency. *Obstetrics & Gynecology.* 2014 Feb;123(2):372–9.
46. Deniz R, Baykuş Y, Çelik Kavak E. Approach to Recurrent Early Pregnancy Loss. *Kafkas Journal of Medical Sciences.* 2016;6(2):130–7.
47. Shellhaas CSM, Iams JDM. Ambulatory Management of Preterm Labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Sep;41(3):491–502.
48. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Risk for Preterm and Very Preterm Delivery in Women Who Were Born Preterm. *Obstetrics & Gynecology.* 2015 May;125(5):1177–84.
49. Altay M, Bayram M, Biri A, Büyükbayrak EE, Deren Ö, Ercan F, et al. Preterm Eylem ve Doğum Kılavuzu. *PUDER.* 2020 Feb 22;1–14.

50. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, et al. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(5):245–9.
51. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, 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 Feb;88(2):233–8.
52. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5):1216–21.
53. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* (1979). 2014 Aug 15;345(6198):760–5.
54. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 12;6(262).
55. Adar T, Grisaru-Granovsky S, Ben Ya'acov A, Goldin E, Bar-Gil Shitrit A. Pregnancy and the Immune System: General Overview and the Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci.* 2015 Sep 7;60(9):2581–9.
56. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Dec;211(6):583–95.
57. Hadley EE, Richardson LS, Torloni MR, Menon R. Gestational tissue inflammatory biomarkers at term labor: A systematic review of literature. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2018 Feb 27;79(2).
58. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *J Pregnancy.* 2013;2013:1–11.
59. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014 Dec 27;2(1):18.
60. Gomez-Lopez N, Romero R, Garcia-Flores V, Xu Y, Leng Y, Alhousseini A, et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial

- killing in the amniotic cavity. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017 Oct 13;78(4).
61. Romero RM, Oyarzun EM, Mazor MM, Sirtori MM, Hobbins JCM, Bracken MP. Meta-Analysis of the Relationship Between Asymptomatic Bacteriuria and Preterm Delivery/Low Birth Weight. *Obstetrics & Gynecology*. 1989 Apr;73(4):576–82.
 62. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1324–33.
 63. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug;173(2):590–6.
 64. March Of Dimes Birth Defects Foundation, S. [Internet]. 2022. Search results for: 64. National Center for Health Statistics.
 65. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018 Jan 31;13(1):e0191002.
 66. Johansson S, Villamor E, Altman M, Bonamy AKE, Granath F, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2014 Dec 2;349(dec02 6):g6572–g6572.
 67. PORTER T, FRASER A, HUNTER C, WARD R, VARNER M. The risk of preterm birth across generations. *Obstetrics & Gynecology*. 1997 Jul;90(1):63–7.
 68. Geneva. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. World Health Organization. 2007 Jun 13;44–44.
 69. Vollrath ME, Sengpiel V, Landolt MA, Jacobsson B, Latal B. Is maternal trait anxiety a risk factor for late preterm and early term deliveries? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Dec 29;16(1):286.
 70. Stene-Larsen K, Torgersen L, Strandberg-Larsen K, Normann PT, Vollrath ME. Impact of maternal negative affectivity on light alcohol use and binge drinking during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Dec 16;92(12):1388–94.
 71. Helmerhorst FM. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004 Jan 31;328(7434):261–0.

72. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2004 Mar;103(3):551–63.
73. Kiely JLP. What Is the Population-Based Risk of Preterm Birth Among Twins and Other Multiples? *Clin Obstet Gynecol*. 1998 May;41(1):3–11.
74. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Jul;138(1):e35–9.
75. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *New England Journal of Medicine*. 1996 Feb 29;334(9):567–73.
76. Robinson JNM, Norwitz ERMDPhDM. Spontaneous preterm birth: Overview of risk factors and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-preterm-birth-overview-of-risk-factors-and-prognosis?search=preterm%20birth&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#
77. Panagiotopoulos M, Tseke P, Michala L. Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification. *Obstetrics & Gynecology*. 2022 Jan;139(1):138–48.
78. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-Trimester Vaginal Bleeding and Complications Later in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 May;115(5):935–44.
79. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016 Jan;31(1):34–45.
80. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):1051–5.
81. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):109.e1-109.e6.

82. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jun;162(6):1562–7.
83. Brown WR. Association of Preterm Birth With Brain Malformations. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):642–6.
84. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 May;162(5):1150–3.
85. Iams JD. What have we learned about uterine contractions and preterm birth? The HUAM prediction study. *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):204–11.
86. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, et al. Monitoring Women at Risk for Preterm Labor. *New England Journal of Medicine.* 1998 Jan;338(1):15–9.
87. Herron MA, Katz M, Creasy RK. Evaluation of a preterm birth prevention program: preliminary report. *Obstetrics and gynecology.* 1982 Apr;59(4):452–6.
88. MacKinnon K, McIntyre M. From Braxton Hicks to Preterm Labour: The Constitution of Risk in Pregnancy. *Canadian Journal of Nursing Research Archive.* 2006;38(2).
89. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, 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 Feb;88(2):233–8.
90. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, et al. Preterm Prediction Study. *Obstetrics & Gynecology.* 2008 Sep;112(3):508–15.
91. Burnett JEJRM, F.A.C.O.G.. Preinduction Scoring: An Objective Approach to Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology.* 1966 Oct;28(4):479–83.
92. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2009 Apr 10;33(4):459–64.
93. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2015 Mar 29;45(3):358–62.
94. Mancuso MS, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep;203(3):259.e1-259.e5.

95. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1995 Oct;14(10):719–24.
96. Radiology Key [Internet]. [cited 2023 Dec 24]. <https://radiologykey.com/ultrasound-evaluation-of-the-gravid-cervix/>. Ultrasound Evaluation of the Gravid Cervix .
97. Sawaddisan R, Kor-Anantakul O, Pruksanusak N, Geater A. Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2021 Jan 2;41(1):77–82.
98. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Myometrial thickness in pregnancy: longitudinal sonographic study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1998 Oct;17(10):661–5.
99. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jul 29;
100. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory Cytokines and Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Aug;116(2):393–401.
101. Scott JR, Disaina PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Seventh Edition. 1994. 305–316 p.
102. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2003 Jan;101(1):178–93.
103. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. In: Kenyon S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
104. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: Is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2):672–6.
105. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Jun;54(2):307–12.
106. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:47-52.e2.
107. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, Management, and Outcomes of Preterm Prelabour Rupture of the Membranes of

- Women in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2005 Jun;27(6):547–53.
108. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7(5):728–35.
 109. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Oct;183(4):914–20.
 110. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov;187(5):1125–30.
 111. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1):130–7.
 112. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998 Mar 5;338(10):663–70.
 113. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):495–503.
 114. Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, Coffee, and Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Am J Epidemiol*. 1992 Apr 15;135(8):895–903.
 115. England M, Benjamin A, Abenhaim H. Increased Risk of Preterm Premature Rupture of Membranes at Early Gestational Ages among Maternal Cigarette Smokers. *Am J Perinatol*. 2013 Jan 17;30(10):821–6.
 116. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):873–9.
 117. Duff PM. https://www.uptodate.com/contents/preterm-prelabor-rupture-of-membranes-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=pprom&topicRef=120959&source=see_link#topicContent. 2023. Preterm prelabor rupture of membranes: Clinical manifestations and diagnosis.
 118. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: Impact of initial

- amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2):438–45.
119. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):1003–7.
 120. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Fetal Imaging Workshop Invited Participants*. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstetrics and gynecology.* 2014 May;123(5):1070–82.
 121. Abdelazim IA, Makhoulouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):985–9.
 122. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005 Aug;22(6):317–20.
 123. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstetrics and gynecology.* 2007 Mar;109(3):634–40.
 124. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, De la Calle A, Deput-Rampon C, Cabrol D, et al. Analyse comparative de deux tests diagnostiques de rupture prématurée des membranes dans les sécrétions cervico-vaginales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Nov;40(7):651–6.
 125. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *jpme.* 2013 May 1;41(3):233–40.
 126. Thomasino T, Levi C, Draper M, Neubert AG. Diagnosing rupture of membranes using combination monoclonal/polyclonal immunologic protein detection. *J Reprod Med.* 2013;58(5–6):187–94.
 127. Seeds AE, Hellegers AE. Acid-base determinations in human amniotic fluid throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1968 May 15;101(2):257–60.

128. Pulei AN, Shatry A, Kariuki N. Preterm Prelabor Rupture of Membranes. The Global Library of Women's Medicine. 2021;
129. Davidson KM. Detection of Premature Rupture of the Membranes. Clin Obstet Gynecol. 1991 Dec;34(4):715–22.
130. Hosseini MA, Nahidi F, Majdfar Z. Comparison of fern and evaporation tests for detection of ruptured fetal membranes. EMHJ - Eastern Mediterranean Health Journal. 2007;13(1):197–200.
131. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5387–91.
132. Kyojuka H, Murata T, Fukuda T, Imaizumi K, Yamaguchi A, Yasuda S, et al. Preconception vitamin D intake and obstetric outcomes in women using assisted reproductive technology: the Japan Environment and Children's Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Dec 5;22(1):542.
133. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 1992;2(1):65–109.
134. Ellison DL, Moran HR. Vitamin D. Nursing Clinics of North America. 2021 Mar;56(1):47–57.
135. Lips P, Bouillon R, Van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, et al. REVIEW ARTICLE: Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Sep 17;73(3):277–85.
136. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar;81(3):353–73.
137. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2002 Feb;9(1):87–98.
138. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med. 2018 Apr 16;50(4):1–14.
139. Yavuz D. G., Alis M., Altun B., Atmaca A. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. 2022 Jul 6;15:119–119.
140. Legro RS. Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: A Premature Association? Endocr Rev. 2003 Jun 1;24(3):302–12.
141. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2009 Oct 13;280(4):559–63.

142. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct;161(4):575–82.
143. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct;161(4):575–82.
144. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1991 Dec 1;40(Supplement_2):197–201.
145. Taylor WH. The Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Among Their Relatives. *Diabetic Medicine*. 1991 Aug 9;8(7):683–7.
146. Cheung PS, Thompson NW, Brothers TE, Vinik AI. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery*. 1986 Dec;100(6):1039–47.
147. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei A, Larijani B. Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Jan 2;24(1):27–32.
148. Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics*. 2013 May;68(5):658–64.
149. Yoder MC, Mead LE, Prater D, Krier TR, Mroueh KN, Li F, et al. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1801–9.
150. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012 May 20;71(2):205–12.
151. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep 1;92(9):3517–22.
152. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Human Reproduction*. 2012 Nov 1;27(11):3321–7.
153. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo,

- blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Human Reproduction*. 2014 Sep 1;29(9):2032–40.
154. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *Journal of Clinical Investigation*. 1998 Jan 1;101(1):252–62.
 155. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3.
 156. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, et al. Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor, Vitamin D 1 α -Hydroxylase, Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers. *Reproductive Sciences*. 2007 Jul 31;14(5):486–97.
 157. Svasti J, Kurosky A, Bennett A, Bowman BH. Molecular basis for the three major forms of human serum vitamin D binding protein (group-specific component). *Biochemistry*. 1979 Apr 17;18(8):1611–7.
 158. Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza LL. Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1975 Jun;72(6):2076–80.
 159. Yamamoto N, Naraparaju VR. Role of vitamin D3-binding protein in activation of mouse macrophages. *The Journal of Immunology*. 1996 Aug 15;157(4):1744–9.
 160. White P, Cooke N. The Multifunctional Properties and Characteristics of Vitamin D-binding Protein. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2000 Oct;11(8):320–7.
 161. Cleve H, Constans J. The Mutants of the Vitamin-D-Binding Protein: More than 120 Variants of the GC/DBP System. *Vox Sang*. 1988;54(4):215–25.
 162. Lauridsen AL, Vestergaard P, Nexø E. Mean Serum Concentration of Vitamin D-binding Protein (Gc Globulin) Is Related to the Gc Phenotype in Women. *Clin Chem*. 2001 Apr 1;47(4):753–6.
 163. Kew RR, Fisher JA, Webster RO. Co-chemotactic effect of Gc-globulin (vitamin D binding protein) for C5a. Transient conversion into an active co-chemotaxin by neutrophils. *The Journal of Immunology*. 1995 Dec 1;155(11):5369–74.
 164. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *Journal of Clinical Investigation*. 1999 Jan 15;103(2):239–51.

165. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): Multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1–6):579–82.
166. McLeod JF, Kowalski MA, Haddad JG. Interactions among serum vitamin D binding protein, monomeric actin, profilin, and profilactin. *J Biol Chem.* 1989 Jan 15;264(2):1260–7.
167. Majewski S, Skopinska M, Marczak M, Szmurlo A, Bollag W, Jablonska S. Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996 Apr;1(1):97–101.
168. Branisteanu DD, Mathieu C, Bouillon R. Synergism between sirolimus and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro and in vivo. *J Neuroimmunol.* 1997 Nov;79(2):138–47.
169. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1991 Oct;88(19):8539–43.
170. Yamamoto N, Kumashiro R. Conversion of vitamin D3 binding protein (group-specific component) to a macrophage activating factor by the stepwise action of beta-galactosidase of B cells and sialidase of T cells. *J Immunol.* 1993 Sep 1;151(5):2794–802.
171. Piquette CA, Robinson-Hill R, Webster RO. Human monocyte chemotaxis to complement-derived chemotaxins is enhanced by Gc-globulin. *J Leukoc Biol.* 1994 Mar 1;55(3):349–54.
172. Davey R. Vitamin D-binding protein as it is understood in 2016: is it a critical key with which to help to solve the calcitriol conundrum? *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2017 Mar 11;54(2):199–208.
173. Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in Pregnancy and Lactation in Humans. *Annu Rev Nutr.* 2011 Aug 21;31(1):89–115.
174. Couchman L, Moniz CF. Analytical considerations for the biochemical assessment of vitamin D status. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Apr 13;9(4):97–104.
175. Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, Kenny LC, Kiely M. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *British Journal of Nutrition.* 2014 Oct 14;112(7):1081–7.
176. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the Vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Journal of Clinical Investigation.* 1981 Mar 1;67(3):589–96.

177. Kovacs CS. The Role of Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Insights from Animal Models and Clinical Studies. *Annu Rev Nutr.* 2012 Aug 21;32(1):97–123.
178. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Oct;144:132–7.
179. Bouillon R, Baelen H Van, Moor P De. The Measurement of the Vitamin D-Binding Protein in Human Serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Aug;45(2):225–31.
180. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *Journal of Experimental Medicine.* 1930 Oct 1;52(4):561–71.
181. Pay JB, Shaw AM. Towards salivary C-reactive protein as a viable biomarker of systemic inflammation. *Clin Biochem.* 2019 Jun;68:1–8.
182. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 Nov;17(6):1019–25.
183. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-Reactive Protein in Normal Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 1991 Feb;77(2):176–80.
184. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:643–8.
185. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2018 Dec 6;7(12):6124–36.
186. Makkonen M, Penttilä IM, Castrén O. Serum Lactic Acid Dehydrogenase and Isoenzymes During Pregnancy and Labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980 Jan 11;59(2):97–101.
187. Madazli R, Atiş A, Uzun H, Aksu F. Mid-trimester amniotic fluid angiogenin, lactate dehydrogenase and fibronectin in the prediction of preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2003 Feb;106(2):160–4.
188. Hülshoff A, Schricker T, Elgendy H, Hatzakorzian R, Lattermann R. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition.* 2013 May;29(5):703–7.
189. Rael LT, Leonard J, Salottolo K, Bar-Or R, Bartt RE, Wagner JC, et al. Plasma Oxidized Albumin in Acute Ischemic Stroke Is Associated With Better Outcomes. *Front Neurol.* 2019 Jul 2;10.

190. Mendenhall HW. Serum protein concentrations in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Feb;106(3):388–99.
191. Maher JE, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ, Davis RO, et al. Albumin levels in pregnancy: a hypothesis—decreased levels of albumin are related to increased levels of alpha-fetoprotein. *Early Hum Dev.* 1993 Oct;34(3):209–15.
192. Heng YJ, Taylor L, Larsen BG, Chua HN, Pung SM, Lee MWF, et al. Albumin Decrease Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery within 48 h in Women with Threatened Preterm Labor. *J Proteome Res.* 2015 Jan 2;14(1):457–66.
193. Liong S, Di Quinzio M, Fleming G, Permezel M, Rice G, Georgiou H. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG.* 2015 Feb 24;122(3):370–9.
194. Hoppe B, Schwedler C, Haibel H, Verba M, Proft F, Protopopov M, et al. Predictive value of C-reactive protein for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis in dependence on genetic determinants of fibrin clot formation and fibrinolysis. *RMD Open.* 2021 Jun 29;7(2):e001751.
195. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015 Feb 26;125(9):1387–93.
196. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and Distribution of Fibrinogen. I. FIBRINOGEN TURNOVER IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS IN HUMANS. *Br J Haematol.* 1972 Jun 7;22(6):681–700.
197. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ.* 1979 Jan 20;1(6157):153–6.
198. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999 Apr 10;353(9160):1258–65.
199. Hintze KJ, Theil EC. DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Oct 18;102(42):15048–52.
200. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760–9.
201. Beguin Y, Lipscei G, Thoumsin H, Fillet G. Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy [see comments]. *Blood.* 1991 Jul 1;78(1):89–93.

202. Tahsin T, Khanam R, Chowdhury NH, Hasan ASMT, Hosen MdB, Rahman S, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and the risk of preterm birth: a nested case–control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 6;23(1):322.
203. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec;34(49):6047–56.
204. Feduniw S, Pruc M, Ciebia M, Zeber-Lubecka N, Massalska D, Zgliczynska M, et al. Biomarkers for Pregnancy Latency Prediction after Preterm Premature Rupture of Membranes—A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 28;24(9):8027.
205. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):11–22.
206. Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):467–78.
207. EMERSON DL, ARNAUD P, GALBRAITH RM. Evidence of Increased Gc: Actin Complexes in Pregnant Serum: A Possible Result of Trophoblast Embolism. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1983 Dec 9;4(4):185–9.
208. Cauci S, Culhane JF. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and yeast. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):133.e1-7.
209. Kook SY, Park KH, Jang JA, Kim YM, Park H, Jeon SJ. Vitamin D-binding protein in cervicovaginal fluid as a non-invasive predictor of intra-amniotic infection and impending preterm delivery in women with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198842.
210. Pereira L, Reddy AP, Jacob T, Thomas A, Schneider KA, Dasari S, et al. Identification of Novel Protein Biomarkers of Preterm Birth in Human Cervical–Vaginal Fluid. *J Proteome Res*. 2007 Apr 1;6(4):1269–76.
211. Liong S, Di Quinzio MKW, Fleming G, Permezel M, Georgiou HM. Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour? *PLoS One*. 2013;8(10):e76490.
212. D'Silva AM, Hyett JA, Coorsen JR. First Trimester Protein Biomarkers for Risk of Spontaneous Preterm Birth: Identifying a Critical Need for More Rigorous Approaches to Biomarker Identification and Validation. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(6):497–506.