



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ERKEN DOĞUM TEHDİTİ TANILI HASTALARDA
PLAZMA DEKORİN DÜZEYİ

Dr. Turan ÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ERKEN DOĞUM TEHDİTİ TANILI HASTALARDA
PLAZMA DEKORİN DÜZEYİ

Dr. Turan ÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ

BURSA - 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
1 Erken Doğum ve Erken Doğum Eyleminin Tanımı.....	5
2 Erken Doğum Eyleminin Sıklığı.....	6
3 Erken Doğum Eylemi Nedenleri.....	8
3.1 Tıbbi ve Obstetrik Komplikasyonlar.....	8
3.2 Hayat Tarzı ile İlgili Olan Faktörler.....	10
3.3 Genetik Faktörler.....	12
3.4 Amniyon Sıvısı ve Koryoamniyonik Enfeksiyon.....	12
3.5 Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	14
3.6 Bakteriyel Vajinozis.....	14
3.7 Trikomonas ve Kandida Vajiniti.....	15
3.8 Klamidya Enfeksiyonu.....	15
3.9 Preterm Erken Membran Rüptürü.....	15
4 Preterm Doğumun Risk Faktörlerinin Belirlenmesi.....	16
4.1 Risk Skorumlama Sistemleri.....	17
4.2 Önceki Preterm Doğum.....	20
4.3 Servikal Değişiklikleri.....	20
4.3.1 Servikal Olgunlaşmanın Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi.....	20
4.3.2 Anatomi.....	21
4.3.3 Histoloji.....	21
4.3.4 Fizyoloji.....	22
4.3.5 Dekorin.....	23
4.3.6 Serviksin Jinekolojik Muayene ile Değerlendirilmesi.....	23
4.3.7 Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi.....	24
4.4 Biyokimyasal Parametreler.....	26
4.5 Vajinal Kanama.....	29
4.6 Fetal Davranış Durumundaki Değişiklikler.....	29

4.7 Ambulatuvar Uterus Kontraksiyon Testi.....	29
5 Erken Doğum Eyleminin Mekanizması.....	30
6 Erken Doğum Eylemi Belirti ve Semptomları.....	32
7 Erken Doğum Eyleminin Tedavisi.....	33
7.1 Yatak İstirahati.....	34
7.2 Hidrasyon ve Sedasyon.....	34
7.3 Tokoliz.....	35
7.3.1 Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri.....	36
7.3.2 Magnezyum Sülfat.....	38
7.3.3 Prostaglandin Sentez İnhibitörleri.....	38
7.3.4 Progesteron.....	39
7.3.5 Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	39
7.3.6 Nitrit Oksit Salgılatıcı İlaçlar.....	40
7.3.7 Oksitosin Antagonisti.....	40
Gereç ve Yöntem.....	43
1.ELİSA Yöntemi ve Dekorin Düzeyi Ölçümü.....	44
2.İstatistiksel Analiz.....	46
Bulgular.....	47
Tartışma ve Sonuç.....	56
Kaynaklar.....	63
Teşekkür.....	71
Özgeçmiş.....	72

ÖZET

Erken doğum insidansı yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ve çoğul gebelikler giderek artmakta ve neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Erken doğumlar enfeksiyon, vasküler hastalıklar ve uterusun aşırı genişlemesi gibi birçok nedeni olan bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Multifaktöriyel etyolojisinden dolayı erken doğum riski olan gebeleri belirlemek zordur. Erken doğum tanısını koymak için elimizdeki labaratuvar metodları kısıtlıdır.

Bu çalışmada amaç, erken doğum tehditi tanısı alan gebeler ve normal sorunsuz gebelerin, bir bağ doku elemanı olan proteoglikan ailesinden dekorinin plazma düzeyleri arasındaki farkın gösterilmesi ve tanıya yardımcı olabilecek yeni bir markır elde etmektir.

Çalışmaya Mayıs 2011 ile Eylül 2012 tarihleri arasında UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 24 - 34 hafta arasındaki düzenli uterus kontraksiyonlar ve servikal değişiklikler saptanan erken doğum tehditi(EDT) tanısı konulan 31 ve obstetrik bir sorunu olmayan 44 gebe dahil edildi. Plazma dekorin düzeyleri, ELISA yöntemi çalışılarak iki hasta grubunda karşılaştırıldı.

EDT grubunda ortalama plazma dekorin düzeyi 2973.4 pg/dl olup ortalama plazma dekorin düzeyi 4021.2 pg/dl olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p= 0.014$).

Sonuç olarak; EDT tanılı hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha erken haftalarda doğum yapmış olduğu halde plazma dekorin düzeyleri ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p >0.05$). Buna dayanarak plazma dekorin düzeyinin azalmasının erken doğum riskini artırırken doğum zamanını ise öngöremediği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Erken doğum, dekorin, proteoglikan.

SUMMARY

Prediction of Preterm Delivery by Plasma Decorin Levels

The incidence of preterm birth is increasing and continues to be the leading cause of neonatal mortality and morbidity. Preterm births are regarded as a syndrome resulting from multiple causes, including infection, vascular disease and uterine overdistension.

The multifactorial aetiology of preterm birth make it difficult to identify the high risked women. Preterm birth is a pathological process, related in the majority of cases to infection, but also early maturation of physiological processes, that normally occur at term.

In this study, we aimed to describe decorin levels, connective tissue element of proteoglycan family, in patients with diagnosis of preterm labor and in normal pregnant women without obstetric problems.

Thirty-one pregnant women between 24-34 weeks, who had regular uterine contractions, cervical changes and diagnosed with preterm labor and 44 pregnant women without obstetric problems attending in Uludag University Hospital Obstetrics and Gynecology Department between May 2011 – September 2012 were included. Plasma decorin levels were compared in these two groups of patients by ELISA method.

The mean plasma level of decorin in preterm delivery group was 2973.4 pg/ml and the mean plasma level of decorin was 4021.2 pg/dl in the control group and it was statistically significant ($p= 0.014$).

As a result, in preterm delivery group plasma decorin levels were significantly lower than control group but correlation between plasma decorin levels and time of birth was not seen and we cant predict time of birth by decorin.

Key words: Preterm delivery, decorin, proteoglycan.

GİRİŞ

Erken doğum eylemi; gebeliğin 20 - 37. haftaları arasında, 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 defa kontraksiyon olması ve servikte ilerleyici değişikliklerin varlığı veya servikteki açılmanın 2 cm ve/veya daha fazla olmasıyla beraber servikteki silinmenin %80 veya daha fazla olması durumudur. Son adet tarihine (SAT) göre 37. gebelik haftasından önce meydana gelen doğumlar da erken doğum olarak adlandırılırlar (1 - 3).

Erken doğum tehdidi (EDT) ise servikal açılma ve silinmenin eşlik etmediği uterin kontraksiyonların olması durumudur.

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, erken doğum eylemini önceden tahmin etme ve preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir. Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10 - 11'dir (4). 1961'de Dünya Sağlık Örgütü gestasyonel yaşı, prematüre bebekler için bir kriter olarak eklemiş ve 37 hafta ve daha öncesinde doğanları bu grupta kabul etmiştir. Düşük doğum ağırlığı (2500 gram ve daha az) ve prematürite (37 hafta veya daha az) arasında ayırım yapılmıştır. Diğer bazı yazarlar, preterm doğumun, 37 hafta tamamlanmadan önceki doğumlar için kullanılmasını benimsemişlerdir (5).

Preterm doğum günümüzde anomalisi olmayan fetüsün geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir.

Preterm doğan bebeklerin bakım şartlarının gelişmesiyle, diğer tanımlar da ortaya çıkmıştır. Örneğin, Antenatal Steroid Tedavisi Çalışma Grubu (1981), preterm doğumdan kaynaklanan mortalite ve ciddi morbiditelerin birçoğunun 34. haftadan önce olan doğumlara bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bunun ötesinde, 2500 gramdan az doğum tartısını ifade eden düşük doğum ağırlığı ifadesi, şimdi 1500 gramdan az doğum tartılı bebekleri ifade etmek için kullanılan çok düşük doğum ağırlığı ifadesine dönüşmüştür. 1000 gram ve daha altındakileri tanımlamak için ise ekstrem düşük doğum

ağırlığı ifadesi kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki canlı doğumların %90'ı gebeliğin 37. haftası ve daha sonra olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma görülmektedir. Preterm doğum oranlarının artmasının nedenleri arasında multipl doğumların artışı, obstetrik girişim sıklığında artış ve gestasyonel yaş tayini için ultrason kullanımında artış sayılabilir (2). Örneğin Kanada'yı ele alırsak, 36. gestasyon haftasında veya daha önce yapılan doğumların oranı, 1981'de yüzde 6.3 iken, 1992'de yüzde 6.8'e çıkmıştır (6).

Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %83'ünün 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere ait olduğu belirtilmektedir (7, 8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde viabilite sınırı 24. gebelik haftası ve üzeri olarak kabul edilmektedir. Yirmiikibuçuk haftalık doğup yaşatılan olgular rapor edilmesine rağmen, 25 ile 26. haftalar civarında yaşatılma oranı %50'dir. Ancak klasik bilgi olarak 20. gebelik haftasından önce sonlanan gebelikler abortus kabul edildiği için 20 ile 37. haftalar arası olan doğumları preterm doğum olarak kabul etmek daha doğrudur. Ölümcül konjenital anomaliler dışındaki bütün yenidoğan ölümlerinin %75 - 90'ından preterm doğum direkt olarak sorumludur. Süt çocuğu, neonatal ve postnatal ölüm oranları son 20 yılda yaklaşık olarak yarı yarıya azalmıştır. Ancak preterm (<37 hafta) doğumlarda ve düşük doğum ağırlıklı (LBW <2500 gr) bebeklerde mortalite oranları azalmamıştır. 1981 - 1999 yılları arasında preterm doğum oranı %9.4'den %11.8'e yükselmiştir. Yenidoğan ölümlerinin %65'i LBW yenidoğanlarda (tüm doğumların %7.6'sı), %51'i çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW <1500 gr) yenidoğanlarda (tüm doğumların %1.4'ü) görülür. IMR (infant mortality rate) erken preterm yenidoğanda (<32 hafta) 1000 doğumda 180.9'dir ki bu da term doğumların 69 katıdır. 32 - 36 hafta arası preterm yenidoğanlarda IMR 1000 doğumda 9.4 olup term yenidoğanlara göre 3.5 kat fazladır (9).

Erken doğan bebeklerde görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Günümüzde teknolojinin gelişmesine bağlı, sadece çok düşük ağırlıklı (1500 gr altında) bebekler bu tehlikelere maruz

kalmaktadır. Bu grubun en düşük ağırlıklı (450 - 800 gr) yaşayan grubunda bu oran %25'tir. Bu grupta oluşan en önemli hastalıklar prematüre retinopatisi, sağırılık, serebral palsi veya mental retardasyondur (10).

Erken doğan bebeklerde organ immatüritesine bağlı gelişen hastalıklar;

- Respiratuar distres sendromu
- Bronkopulmoner displazi
- Patent duktus arteriozus
- Nekrotizan enterokolit
- Hiperbilirübinemi
- İntraventricüler hemoraji
- Neonatal sepsis
- Retinopati

Preterm bebekler için en önemli iki konu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kaliteleridir. Çünkü çoğunun fiziksel ve entellektüel gelişimleri zamanında doğmuş yaşıtlarına göre geri kalmaktadır.

Bu nedenle preterm doğumların önceden belirlenebilmesi ve önlenmesi obstetrimin en önemli konularından biridir. Preterm doğum oranlarını azaltmak için risk faktörlerini belirleyerek preterm doğum tanısını önceden koyup önlemeye çalışmak en uygun yaklaşımdır. Erken doğum tehdidi tanısı konulan hastalara, preterm doğumu önlemek için genellikle tokolitik tedavi başlanmaktadır. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir (11, 12). Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, gebeliğin erken dönemlerinde preterm doğum riski yüksek gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Bu hastalara eğitim verilerek gerektiğinde erken müdahale edilmesi, preterm doğumdan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Meis ve ark. (13, 14) yaptıkları çalışmalarda, tekil gebelikler incelenmiş ve 37. haftadan önce doğuma neden olan faktörleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Preterm doğumların yaklaşık % 28'inde neden ortaya konmuştur.

Bunlar preeklampsi (%43), fetal distress (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (%10), plasenta dekolmanı (%7), fetal ölüm (%7) gibi nedenlerdir. Geri kalanların çoğu ise membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak ortaya çıkan spontan preterm eylem neticesinde gerçekleşmiştir (2).

EDT'nin tanısı jinekolojik muayene yapılarak servikal değişikliklerin saptanması ve uterin kontraksiyonların varlığının tespit edilmesi ile mümkündür. Ancak tanıda yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Bu durumda, hasta hem hastanede gereksiz yere kalmakta hem de maliyet artmaktadır. Aynı zamanda tokolitik ajan kullanımının kendisi de anne ve fetus üzerine bilinen yan etkileri nedeniyle bir risk oluşturmaktadır (15).

Erken doğum tehdidi tanısını koymak için yapılan jinekolojik muayenede Bishop Skoru kullanılmaktadır. Bu tür bir muayenenin objektif olmaması ve her muayenenin enfeksiyon açısından risk oluşturması, kullanımını ve güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Aynı zamanda bazı araştırmacılar tarafından jinekolojik muayene ile servikal açıklığın teşhis edilmesinin de iatrojenik olarak prematür doğum ve eylem için risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir (16). Serviksin değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer bir yöntem ise transabdominal ve transvajinal yolla yapılan servikal uzunluk ölçümleridir. Bu yöntemle serviks uzunluğu, servikste hunileşmenin mevcudiyeti, hunileşmenin boyu ve genişliği araştırılabilmektedir. Serviksin ultrasonografi ile görüntülenmesi, serviks uzunluğu ve erken doğum tehdidi ve eyleminin değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olarak görülmektedir (15, 17, 18).

Kolay farkedilebilen servikal efasman ve dilatasyon olmadan önce, gerçek ve yalancı eylem arasında erken dönemde ayırım yapabilmek güçtür. Braxton – Hicks kontraksiyonları ile karışabileceği için tek başına uterus kontraksiyonları yanıltıcı olabilir. Düzensiz, belirli bir ritme sahip olmayan, ağrılı ve ağrısız olabilen bu kontraksiyonlar, preterm eylem tanısında yanılgıya sebep olabilir. Seyrek olmayarak, preterm doğum yapan kadınlarda Braxton – Hicks kontraksiyonları olarak değerlendirilen uterus aktivitesi ortaya çıkar ve bu da yanlış şekilde yalancı eylem tanısı koydurabilir. Uterus kontraksiyonları tek başına yanlış yönlendirebildiği için, gebeliğin 20 ile 37.

haftaları arasında preterm eylem tanısını koymak için bazı kriterler önerilmiştir (1 - 3).

1. 20. gebelik haftasından sonra, 37 hafta dolmadan başlayan doğum sancıları

2. Dokümente kontraksiyonlar (4/20 dk yada 6/60 dk)

3. (a) membran rüptürü

veya

(b) 2 cm'den fazla servikal açıklık

veya

(c) % 80'den fazla servikal silinme

veya

(d) intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişikliklerdir.

Dekörin, ekstrasellüler matrikste kollajen fibrillerinin üzerinde bulunan kısa zincirli bir proteoglikandır. Dekörin ve fibromodulin, tip II kollajene bağlanarak organizasyon ve stabilizasyonunda rol oynamaktadır. TGF-beta1'in etkisiyle bu proteoglikanın hem sentezi hem de zincir uzunluğu artar. Dekörin vücutta proteoglikan bulunan her dokuda bulunmaktadır. Bunlar arasında kemik, kıkırdak, vasküler endotel, endometrium, serviks bağ dokusu, plasenta, desidua, dişeti gibi dokular bulunmaktadır (19 - 21).

1. Erken Doğum ve Erken Doğum Eyleminin Tanımı

Erken doğum, kilosuna bakılmaksızın, 20. gestasyonel haftadan sonra, 37. gestasyonel haftadan önce olan doğum olarak tanımlanır. Erken doğum eylemi 20-37. gebelik haftaları arasında 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 defa kontraksiyon varlığı, servikste ilerleyici değişikliklerin mevcudiyeti ile veya 2 cm'den büyük serviks dilatasyonu veya %80 ve üstünde servikal efasman kriterleri ile konur. Bu eylem için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekir (1).

Son adet tarihinin kesin olarak bildirilemediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulur. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden baş – makat mesafesi (CRL)

özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir. 13. haftadan itibaren BPD (biparietal çap) ve HC (baş çevresi) ölçümleri kullanılır. Ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL kadar sağlıklı sonuç vermeyebilir (22). Bu nedenle son adet tarihinin bilinmediği durumlarda preterm doğum tesbiti için CRL çok değerli bir parametredir.

Eğer gebelik 20. haftadan önce sonlanırsa düşük, 20. gebelik haftasından sonra sonlanırsa doğum olarak kabul edilir.

2. Erken Doğum Eyleminin Sıklığı

Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık gebelikte rastlanabilen pek çok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların görülme sıklığında önemli bir azalma bulunmamaktadır. Preterm doğum insidansı, net olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni, gelişme geriliği olan bebekler ile preterm eylem sonucu doğan bebeklerin ayrımının her zaman yapılamamasıdır (3).

Günümüzde ülkeler ve ırklar arasında, taşınan risklere göre farklılıklar olmakla birlikte her 10 gebelikten birinde prematür eylem ve doğum olmaktadır. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, preterm doğum insidansının %10 olduğu söylenebilir. Çoğul gebeliklerde artış, elektif preterm doğumlarda artış, önceden “nonviable” sayılan gebelik haftalarında doğanların erken doğum olarak kaydı, gebelik yaşının yükselmesi yardımcı üreme teknikleri kullanımı ve buna bağlı çoğul gebeliklerin artması nedenleri ile son 20 yılda erken doğum insidansında hafif bir artış saptanmıştır (7). Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin %83 - 85'inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır. 37. haftadan önce doğan bu bebeklerdeki neonatal kayıpların %66'sı 29. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir (7, 23).

29. haftadan önceki doğumlarda gestasyonel yaş sağ kalım için daha önemli bir belirteçken, bu haftadan sonra doğum ağırlığı sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak, 29. haftaya kadar erkek

bebeklerdeki mortalite oranları, kızlarınkinin 2 katıdır. İkizlerde de mortalite tekiz gebeliklerin 3 - 4 katıdır (2, 24).

33. hafta ve öncesinde doğan bebeklerde respiratuar distress sendromu (RDS) riski %19,4 iken 34. hafta ve sonrasında doğan bebeklerde bu oran %0,7'ye düşmektedir. 32. hafta ve öncesinde patent duktus arteriozus (PDA) riski %9,3 iken 32. hafta ve sonrasında %1.8'e düşmektedir. 32. haftadan sonra nekrotizan enterokolit (NEK) riski ise %5.6'dan %1.8'e düşer. 27. haftadan sonra grade 3 ve 4 intraventriküler hemoraji oranları azalır ve 32. haftadan sonra genellikle görülmez (25).

Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; RDS, intraventriküler kanama (İVK), NEK, sepsis, PDA, hiperbilirubinemi, retinopati ve bronkopulmoner displazidir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır.

Yenidoğanları hayatta kalmaları ile ilgili beklentiler, doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve maturite ile ilgilidir. Doğum ağırlığına bağlı hayatta kalma oranı ülkeden ülkeye hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Çünkü hayatta kalma oranı, yenidoğan yoğun bakım şartları ile doğrudan ilişkilidir.

Dikkat edilmesi gereken bir başka konu ise SGA (small for gestational age) bebekler ile preterm bebeklerin karıştırılmamasıdır. SGA yenidoğan ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde yenidoğanların yaklaşık üçte birinin termde doğup büyüme gelişme geriliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu yüzden her düşük doğum tartılı yenidoğanı preterm grup içinde değerlendirmek hatalıdır (26).

Tablo-1'de bebeklerin haftasına göre yaşam oranları ve 1 haftalık gelişmenin bu oranlara etkileri görülmektedir (27).

Tablo-1: Gebelik haftasına göre yaşam oranları.

Gebelik Haftası	Yaşam Şansı (%)	1 Haftanın Yaşam Şansına Etkisi (%)
23	25	
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99	<1
36	99	<1

3. Erken Doğum Eylemi Nedenleri

3.1 Tıbbi ve Obstetrik Komplikasyonlar

- Preeklampsi
- Fetal distress
- Fetal büyüme kısıtlılığı
- Ablatio plasenta veya plasenta previa
- Fetal ölüm
- Amniyos sıvısı infeksiyonları
- İmmunolojik (antifosfolipid antikor sendromu)
- Servikal uyumsuzluk
- Uterus anomalisi, fibroidler
- Travma veya cerrahi
- Fetal anomaliler
- Sebebi bilinmeyenler

Uterin anomaliler preterm doğum olasılığını artırır. Mülleryan füzyon anomalisi servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusu olursa plasenta yerleşim bozukluğu ortaya çıkar (28).

Meis ve ark (13, 14) 37 hafta ve öncesinde doğan 1134 yenidoğanda preterm doğum sebeplerini incelemişler ve bu doğumlardan üçte birinin plasental kanama ve hipertansif hastalıklar nedeniyle olduğunu görmüşlerdir.

Yapılan son çalışmalarda gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal – perinatal mortalite, IUGR, prematür doğum oranlarının artmış olduğu gösterilmiştir (29).

Tablo-2’de uterin anomalilerde preterm doğum oranları verilmiştir.

Tablo-2: Uterin anomalilerin preterm doğum oranları.

Uterin Anomali	Preterm Doğum Oranı (%)
Unikornis	37
Didelphis	37
Bikornis	
Bikollis	80
Unikollis	20
Arkuat	18
Septa	21
Komplet Septum	4
İnkomplet Septum	17

Lumley ve ark (30) tarafından yapılan bir çalışmada, annede mevcut olan diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları ve pyelonefritin preterm doğum açısından rölatif riskleri sırasıyla 5.5, 4.1 ve 4.8 olarak bildirilmiştir. Mevcut gebelikteki apendisit, hiperemesis, anemi, izoimmünizasyon, preeklampsi ve eklampsinin de rölatif risklerinin yüksek olduğu bu çalışmada bildirilmiştir. Diabetes mellitusta preterm eylem insidansı %9.5’tir (28).

Sezer ve ark’nın (31) doğum yapmış 500 gebe üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada ise maternal hemoglobin değerleriyle fetal doğum

haftaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, hemoglobin değerinin 8.6 - 9.5 gr/dl olan grupta erken doğum oranının en yüksek saptandığı gösterilmiştir.

Fetusun malformasyonlu olması ve gebeliğin çoğul gebelik olması gibi bazı fetal nedenlerin de, preterm doğum riskini artırdığı bilinmektedir. Tekiz gebeliklerde 24 - 32. gebelik haftaları arasında preterm doğuma bağlı ciddi prematürite %1 oranında görülürken, bu oran dikoryonik ikizlerde 5, monokoryonik ikizlerde ise 9 kat artmış olarak izlenir (23).

Apendektomi ve adneksleri ilgilendiren olgular gibi uterusu yakın cerrahi girişimler, uterus duyarlılığı ve kasılmaların artmasına neden olabilir (32).

3.2 Hayat Tarzı ile İlgili Olan Faktörler

- Sigara kullanımı
- Yetersiz beslenme
- Gebelik sırasında yetersiz kilo alımı
- Kokain veya alkol kullanımı
- Yoksulluk
- Genç anne yaşı
- Anne adayının kısa boylu olması
- Meslekle ilgili faktörler
- Annedeki psikolojik stress

Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır (33). Monaghan ve ark'nın (34) çalışmasında, preterm doğum eylemiyle ilişkili en güçlü risk faktörünün maternal yaş olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, gebelik sırasında düşük kilo alımı ile düşük sosyoekonomik durum ise preterm doğum eylemiyle zayıf ilişkili bulunmuştur.

Marti Carjaval ve ark'nın (35) yaptığı bir çalışmada ise üçüncü trimesterde maternal folik asit eksikliğinin preterm eylem ve doğum riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Bondevik ve ark. (36) ise düşük anne yaşı, düşük vücut - kitle indeksi ve maternal aneminin preterm doğum eylemi için anlamlı risk faktörleri olduğunu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağını bildirmişlerdir.

Vahratian ve ark. (37) gebeliğin başından itibaren multivitamin kullananlarda kullanmayanlara göre preterm doğum riskinin azaldığını bildirmişlerdir.

Holzmann ve ark. (38) alkol kullanımının yalnızca preterm doğum riskini değil, prematür bebeklerdeki artmış beyin hasarı riskini de attırdığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sigaranın in utero fetal gelişme geriliği (IUGR), ölü doğum, preterm doğum, abruptio plasenta ve ani çocuk ölüm sendromları ile ilişkili olduğunu, sigara içiminin bu komplikasyonları arttırdığını göstermektedir (39, 40). Sigara içimi antepartum kanama, erken membran rüptürü, spontan preterm eylem mekanizmalarına bağlı preterm doğum riskini arttırmaktadır (41). Egawa ve ark. (42) sigara kullanımının, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını artırarak myometriumun oksitosine kontraktıl yanıtını arttırdığını ve bu şekilde preterm doğum riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

Kyrklund ve ark. (43) preterm doğum riskinin günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olduğunu açıklamışlardır. Özellikle günde 10'dan fazla sigara içenlerde riski daha fazla olduğu saptanmıştır.

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışma, küçük maternal yaş ve kısa boy da etyolojide suçlanmaktadır. Diğer önemli bir faktör de psikolojik strestir (2). Anksiyete, depresyon ve fiziksel veya ruhsal travma gibi faktörlerin ağırlık derecesine göre spontan preterm eylem için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarda, bu faktörlerin sosyal programlarla önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (2, 44).

Yaş spektrumunun iki ucundaki hastalarda preterm doğum eylem insidansı artar. İkinci dekatın ilk yıllarındaki hastalar ve ileri yaşlarda, özellikle 40 yaşından sonra anne olanların preterm doğum riski artmıştır (45). Yaşa ilişkin faktörler yaşın kendisinden çok bu yaş dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Birden fazla seksüel partneri olan genç kadınlarda daha fazla vajinal enfeksiyon olması veya leiomyomu olan yaşlı kadınlarda buna bağlı riskin artması örnek gösterilebilir (32).

Adölesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabilmektedir. Stevens Simon C. ve ark. (46) yaptıkları bir çalışmada, gebeleri erken ve geç adölesan olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Onatlı yaş altındaki grup erken adölesan ve 16 yaş üzerindeki grup geç adölesan olarak tanımlanmıştır. Onüç-ondokuz yaş arası gebeliğin ortası (22.9 + 2.4 hafta) dönemde 46 gebede transvajinal ultrason kullanılarak servikal uzunluk ölçülmüştür. Onsekiz erken adölesanın, 28 geç adölesan gruba göre anlamlı olarak daha kısa servikse sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada, erken adölesanlarda servikal uzunluk yaklaşık olarak 25 mm. veya daha kısa olarak ölçülmüş, servikal uzunluğun 25 mm veya altında olmasının, preterm doğum için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Serviksi kısa olan genç grupta, preterm doğum eylemi geç adölesan gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

3.3 Genetik Faktörler

Yıllar boyunca, preterm doğumun ailelerde süregelen bir durum olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem ve preterm doğumun tekrarlayıcı tabiatıyla birlikte ırklar arasındaki değişik prevalans, preterm travay eylem için genetik bir sebebin akla gelmesini sağlamıştır (47).

3.4 Amniyon Sıvısı ve Koryoamniyonik Enfeksiyon

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından meydana getirilebilen koryoamniyonik enfeksiyonlar, rüptüre membran ve/veya preterm eylem açıklanamayan olgularına olası bir açıklama olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Erken doğum ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk yayınlar 50 yıl öncesine dayanır. O zamandan beri erken doğum ve erken membran rüptürü ile hastaneye başvuran hastaların vagina, serviks, desidua ve amniyotik sıvılarından Chlamydia, Trichomonas vaginalis, grup B Streptokok, E. Coli, Mycoplasma, Üreoplasma, Fusobacterium nucleatum, Bacteroides, Mobilincus, anaerobik streptokoklar gibi pek çok mikroorganizma elde edilmiştir (48).

Bu mikroorganizmaların uterusu nasıl ve ne zaman ulaştıkları hala tam olarak cevaplanmış değildir. Bir görüşe göre doğum eylemi başlayıp da

serviks açılınca mikroorganizmalar uterusu ulaşmaktadırlar (2, 49). Diğer bir görüşe göre de mikroorganizmalar vajinal yoldan desidua, membranlar ve amniyotik sıvıya ulaşırlar ve desidua, membranlar ve fetusta inflamatuvar bir reaksiyon başlatırlar (2). Bakterilerin, membran rüptürü sonrasında amniyon sıvısına giriş için kullandıkları yol aşikar olmakla birlikte, intakt membranlardan geçiş için kullandıkları yol henüz kesin olarak bilinmemektedir. Gyr ve ark. (50) E.Coli'nin canlı koryoamniyonik membranları geçebileceğini göstermişlerdir. Dolayısıyla, serviksteki intakt fetal membranlar, amniyon sıvısına bakterilerin bulaşmasını kesin olarak engelleyen bir bariyer değildir. Erken doğum yapan kadınların %20-30' unda amniyotik sıvı kültürleri pozitif bulunmuştur (51). Bu durum özellikle tokolitik ajanlara dirençli hastalarda gözlenmiştir (52).

Klinik olarak ortaya çıkan enfeksiyon, histolojik korioanmiyonit ve prematürite arasındaki ilişki doğum haftası küçüldükçe belirginleşmektedir. Bu durum özellikle 30 - 32. gebelik haftasından önce çok belirgindir (51).

Klinik olarak belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonların bile erken doğumların %15 - 30' undan sorumlu olabilecekleri ileri sürülmüştür (53).

Genital traktus enfeksiyonları ve subklinik amniyotik sıvı enfeksiyonlarının erken doğum eylemi ve prematüriteye sebep olduğuna dair bulgular vardır. Bu bulgular erken doğum eyleminin kadınlarda ve kontrol grubunda yapılan amniyotik sıvı incelemeleri ile doğrulanmıştır. Erken doğum eylemi olgularında bazı mikroorganizmaların daha yüksek oranda tespit edildiği, tetrasiklin (gebelik kategorisi D) (54) veya eritromisin (55) ile tedavi edilen gebe kadınlarda erken doğum eylemine daha az rastlandığı ve erken doğum olgularında koryoamniyotik histolojik bulgularına daha sık rastlandığı öne sürülmüştür (56). Ancak pek çok çalışma tek bir mikroorganizma üzerinde durmuş ve mikroorganizma kombinasyonları incelenmemiştir.

Ayrıca demografik farklılıklar ve kültürlerin alındığı hastaların farklı olması sonuçları etkilemektedir. Maternal genital enfeksiyonların nasıl prematür eyleme yol açtığı hala tartışmalıdır. Prostaglandin (PG)'lerin doğumu indükleyen ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (57).

Mikroorganizmalar fosfolipaz A2 sentezleyebilmektedir. Sentezlenen fosfolipaz A2, fetal membran ve desidual hücrelerin membranlarından araşidonik asit salınımına neden olmaktadır (58).

Başka bir görüş ise bazı mikroorganizmaların koryo - amniyon tabakasını invaze edebildikleri veya direk hasara uğratabildiklerini savunmaktadır. Böylece inflamatuvar süreç başlamakta ve PG salınımı gerçekleşmektedir (2) (Şekil-1).

3.5 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebelikte tedavi edilmeyen bakteriüri akut pyelonefrit nedenlerinin %25'ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise preterm doğum eylemi, böbrek yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), sepsis, hematolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle izlenmeli ve tedavi edilmelidir (59).

3.6 Bakteriyel Vajinozis

Bakteriyel vajinozis, vajinanın normal, hidrojen peroksid üreten laktobasillerden oluşan florasının, anaerob bakteriler, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus türleri* ve *Mycoplasma hominis* ile yer değiştirmesini anlatan bir durumdur (2).

Klinik tanı unsurları şunlardır;

- 1) 4.5'den yüksek vajinal pH
- 2) Vajinal sekresyonlar KCl ile karıştırıldığında bir amin kokusu
- 3) Basil ipucu hücreleri ile tamamen kaplanmış vajinal epitel hücreleri
- 4) Homojen bir vajinal akıntı

Bakteriyel vajinozis ile preterm doğumların birlikteliği gösterilmiştir ve bu enfeksiyonun preterm doğumlar açısından relatif riski 1,5 - 3 olarak bildirilmiştir (48).

McDonald ve ark. (49) Grup B streptokok kolonileşmesiyle erken eylem arasında kesin ilişki bulmuşlardır. Bu grubun çalışmasında, Grup B streptokok kolonizasyonunun görüldüğü gebelerde erken eylem oranı %18.5 iken, Grup B streptokok negatif kadınlarda bu oran %5.5 bulunmuştur.

3.7 Trikomonas ve Kandida Vajiniti

Cotch ve ark. (60) bakteriyel vajinozisi de içeren pek çok faktöre göre düzeltme yaptıktan sonra Trikomonas Vajinalis'li kadınların düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ihtimallerinin %30 fazla olduğunu, preterm doğum ihtimallerinin de aynı şekilde %30 fazla olduğunu, perinatal ölüm konusunda ise risklerinin nerdeyse iki katına çıktığını bildirmişlerdir.

3.8 Klamidya Enfeksiyonu

Bu organizma ile oluşan servikal enfeksiyonun preterm doğuma etkisi henüz belirsizdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin gebelik sırasında klamidya enfeksiyonlarını tarama (1993) ve tedavi (1998) kriterleri, enfeksiyonun çeşitli dönemlerdeki – örneğin ergenlik - prevalansına dayandırılmıştır. Üçüncü trimesterde uygulanacak tarama ve tedavinin preterm doğum insidansını azaltmayı değil, daha ziyade yenidoğanın pürülan konjonktiviti veya pnömonisini azaltmaya yönelik olacağı belirtilmiştir (2).

3.9 Preterm Erken Membran Rüptürü

37. gebelik haftasından önce membranların yırtılmasıdır. Membranların yırtılmasını takip eden 24 saat içinde doğum olmamışsa bu durum uzamış erken membran rüptürü olarak tanımlanır. Erken membran rüptürü tüm term doğumların %5 - 15'inde, tüm preterm doğumların ise %20 - 40'ında gözlenir (61).

Birçok mikroorganizma tarafından oluşturulan koryoamnionik enfeksiyonlar membranların erken rüptürüne ve preterm doğuma neden olmaktadır. Membran rüptürü ile ilgili çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun erken membran rüptürü (EMR) patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genital yolun, Grup B streptokoklar, Klamidya trachomatis, Neisseria Gonorea ve bakteriyel vajinozise yol açan anaeroplara, Gardnerella vajinalis, genital mikoplazma ile kolonizasyonunun; EMR riskini artırdığı, antibiyotik tedavisinin ise riski düşürdüğü bulunmuştur (62).

Mercer ve ark. (63) spontan erken doğum ile ilişkili olabilecek demografik ve anamnestik verileri incelemiş ve risk oranlarını ortaya

koymuşlardır. Bu inceleme sonucunda ortaya çıkan sonuçların relatif risk oranları (RR) ve güvenilirlik aralıkları (CI) Tablo-3'te gösterilmektedir.

Tablo-3: Erken doğum eylemi ile ilgili bazı demografik ve anamnestik verilerin RR ve %95 CI değerleri.

	Relatif Risk (RR)	Güvenilirlik Aralığı(%95 CI)
Bishop skorunun 4≤ olması	3,33	1.97-5.62
14 gündür sancı hissi	2,41	1.47-3.94
BMI <18.5	2,03	1.30-3.17
Maternal pulmoner hastalık	2,81	1.48-5.33
Yumuşak serviks	2,28	1.19-4.37
Düşük sosyoekonomik düzey	1,166	1.06-2.61
Erken doğum öyküsü	2,62	1.99-3.44

4. Preterm Doğumun Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

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

Erken doğum eyleminin ilk belirtileri genellikle belirgin olmadığı için hasta ya da doktoru tarafından kolayca gözden kaçabilir. Erken doğum eylemi ve erken doğumun önlenmesi yalnızca etkili tokolitik ilaçların geliştirilmesine bağlı değildir. Erken doğum eyleminin başlangıç dönemlerinde, ilerlemekte olan doğum sürecinin fark edilerek gerekli önlemlerin önceden alınması da önemlidir.

Geçmişte ve günümüzde erken doğum eyleminin önlenmesine yönelik çalışmalar daha ziyade erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik

olmuştur. Erken tanıda halen kullanılmakta olan ölçütler genellikle klinik belirteçlere dayanır. Bunlar arasında en önemlileri;

1. Daha önceden var olan ya da gebelikte gelişen risk etkenlerinin belirlenmesi,
2. Serviksteki değişikliklerin jinekolojik muayene ile ya da ultrasonografi yardımıyla belirlenmesi,
3. Uterin kontraksiyonların sıklık ve şiddetinin giderek arttığının belirlenmesi
4. Vajinal kanamanın varlığı,
5. Eylemle birlikte fetüste izlenen değişikliklerin saptanması sayılabilir.

4.1 Risk Skorlama Sistemleri

Erken doğum eylemi bazı demografik ve obstetrik risk faktörlerinin saptanması ile önceden belirlenebilir (64). Önceden erken doğum öyküsü (%12.5 artmış risk), annenin boyunun kısa olması (152 cm'in altında %7.4 artmış risk), anne yaşının 21'den küçük veya 36'dan büyük olması (%6.5 artmış risk), düşük sosyoekonomik düzey (%13.3 artmış risk) en önemli risk faktörlerindedir. Holbrock (65) tarafından geliştirilen diğer bir skorlamada göz önüne alınan risk faktörleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Diğer risk faktörleri arasında nulliparite, çoğul gebelik, vajinal kanama varlığı, servikal değişikliklerin olması ve uterus kontraksiyonlarının 29. gebelik haftası öncesinde artması sayılabilir (2).

Kullanılan bir diğer skorlama sistemi de 1980 yılında Creasy ve ark. (66) tarafından ortaya atılan skorlama sistemi olup erken doğum eylemi açısından riskli popülasyonu ortaya koymak bakımından yararlı olabilmektedir. Bu skorlama sistemi preterm doğumlar için riskli hasta popülasyonunu işaret etmek ve alınabilecek tedbirleri belirlemek için oluşturulan bir skorlama sistemidir. Bu sistemde, sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli gebelik faktörleri 1 ile 10 arasında skorlandırılmaktadır. On ve

daha yüksek puan alan kadınlar, preterm eylem için risk altında olarak değerlendirilmektedir (Tablo-5).

Tablo-4: Preterm doğumun belirlenmesinde kullanılacak majör ve minör risk faktörleri.

Major Risk Faktörleri	Minör Risk faktörleri
Çoğul gebelik	Ateşli hastalık
Uterus hassasiyeti	12. haftadan sonra kanama
Polihidramnios	Pyelonefrit öyküsü
Uterus anomalisi	10 adet/gün'den fazla sigara kullanımı
32. haftada 1cm <servikal dilatasyon	Bir kez 2.trimester erken doğum öyküsü
İki kez 2. trimester EDT öyküsü	İkiden fazla 1. trimester düşük öyküsü
Önceki gebelikte erken doğum	
Erken doğum eylemi öyküsü	
Gebelikte abdominal cerrahi	
Konizasyon öyküsü	
32. haftada 1 cm'den fazla servikal kısalma	

Eşik değer olarak skorun 10'dan büyük olması alındığında sistemin preterm eylemi belirleme sensitivitesi %38, spesifitesi %89, pozitif belirleyici değeri %18 bulunmuştur (66). Preterm doğumun tedavisine yönelik çalışmaların ön planda olmasına rağmen riskli grubunun önceden belirlenmesi ve preterm doğumun önlenmesi oldukça önemlidir.

Preterm doğum için yüksek risk grubu hastalar (16)

- Düşük sosyoekonomik seviye
- Daha önce preterm doğum yapanlar
- Uterin anomaliler
- Servikal yetmezlik
- Bakteriyal vajinozis

- Üriner sistem enfeksiyonları

Tablo-5: Creasy puanlama sistemi.

Puan	Özellik	Parametre
1	Demografik Geçmiş hikaye Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük sosyoekonomik durum • Bir abortus • Son doğumdan beri <1 yıldan zaman • Evin dışında çalışma • Aşırı yorgunluk
2	Demografik Geçmiş hikaye Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Tek ebeveyn • Anne yaşının <20 veya >40 olması • 2 düşük • Günde > 10 sigara • 32 hafta civarında kilo alımı 13 kg'dan az (66) • Albuminüri • Bakteriüri • Hipertansiyon
3	Demografik Geçmiş Hikaye Günlük Alışkanlıklar Bu Gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Sosyoekonomik durumun kötü olması • Boy <150 cm • Ağırlık <45 kg • 3 abortus • Ağır çalışma • Uzun yolculuk • Makat prezantasyonu (32. hafta) • İki kg'dan fazla kilo kaybı • Ateşli hastalık
4	Demografik Geçmiş Hikaye Bu Gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • 18'den küçük anne yaşı • Piyelonefrit • 12 haftadan sonra vajinal kanama • Servikal dilatasyon veya efasman
5	Geçmiş Hikaye Bu Gebelik	<ul style="list-style-type: none"> • Uterin anomali • 2. trimester gebelik kaybı • Plasenta previa • Polihidramnios
10	Geçmiş Hikaye	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm Doğum • 2. trimester gebelik kaybı

4.2 Önceki Preterm Doğum

Daha önce yapılmış bir preterm doğum anamnezi, var olan gebelikte ortaya çıkabilecek bir preterm doğum olasılığını kuvvetlendirmektedir. Tablo-7, 6000 İskoç kadında tekrarlayan preterm doğum riskini ortaya koymaktadır. İlk gebelikleri preterm doğum ile sonuçlanmış kadınlarda tekrarlayan preterm doğum riski, ilk doğumlarını normal zamanında gerçekleştirmiş kadınlara oranla 3 kat artmıştır. Çarpıcı şekilde, ilk 2 bebeklerini preterm olarak dünyaya getiren kadınların neredeyse üçte biri , üçüncü gebeliklerinde de preterm doğum yapmışlardır (2).

Daha önce preterm doğum yapmış olan kadınlar yalnızca kendileri sonraki gebelikleri için preterm doğum riski altında değildirler, aynı zamanda bu kadınların çocuklarının da preterm doğum yapma riskinin yüksek olduğu son zamanlarda bildirilmiştir. Wang ve ark. (67) preterm doğumun bazı ailelerde yoğunlaştığını saptamışlardır.

Tablo-6: 6072 İskoç kadında daha önce ortaya çıkan preterm doğumun tekrarlayan spontan preterm doğumlara etkisi.

İlk Doğum	İkinci Doğum	Sonraki Preterm Doğum Oranı (%)
Term	–	5
Preterm	–	15
Term	Preterm	24
Preterm	Preterm	32

4.3. Servikal Değişiklikler

4.3.1 Servikal Olgunlaşmanın Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi

Normal bir gebelik sürecinde serviks sert ve kapalı şeklini muhafaza eder. Doğumdan birkaç hafta önce servikste birtakım biyokimyasal olaylar kompleksi ve biyomekanik değişiklikler meydana gelir. Bu olaylar neticesinde klinik olarak servikste yumuşama, dilatasyon ve efasman görülür. Bu sürece servikal olgunlaşma denir. Bu sürecin zamanında gerçekleşmesi sağlıklı

doğum için esastır. Zamanından önce ortaya çıkan olgunlaşma preterm doğumla sonuçlanırken, termde olgunlaşmamış bir serviks disfonksiyonel travaya neden olur. Yapısı hakkında çok fazla bilgi edinilmiş olmasına karşın özellikle "olgunlaşma" başlığı altında toplanan biyokimyasal ve biyomekanik değişiklikleri başlatan, tetikleyici etkenlerin moleküler biyolojisi hakkındaki bilgilerimiz eksiktir (68).

4.3.2 Anatomi

Uterus birbirine eşit olmayan iki ana kısımdan oluşur. Üçgeni andıran üst kısmı korpus, alt silindirik veya iğ şeklinde vaginaya doğru giren kısım serviks olarak adlandırılır. Önde, serviksin üst sınırı yani internal os, yaklaşık olarak peritonun mesane üzerine uzandığı seviyede yer alır. Serviks vajinaya uzanarak, vajinal ve supravajinal olmak üzere iki kısma ayrılır. Arka yüzündeki supravajinal kısım periton ile kaplıdır. Yanda, kardinal ligamanlarla ilişkilidir. Önde ise üstündeki mesaneden gevşek bir bağ dokusu aracılığı ile ayrılmıştır. Eksternal os, serviksin vajinal kısmı, portio vajinalisin alt ucunda yer alır (69).

4.3.3 Histoloji

Serviksin stroması predominant olarak ekstraselüler bağ doku matriksinden oluşmuştur. Tip I, III ve az miktarda tip IV kollagen içerir (70). Su, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, özellikle dermatan sülfat, hyaluronik asit ve heparan sülfat, servikal matriksin önemli komponentleridir (71).

Fetal fibronektinden daha farklı bir fibronektin de stromada yer alır. Elastik liflerin fonksiyonel proteini olan elastin servikte fizyolojik miktarlarda bulunur.

Elastik lifler, kollajen lif demetleri arasında internal os'tan eksternal os'a uzanan hatta paralel seyrederek. Bunlar diğer dokulardaki elastik liflere göre çok daha incedir. İnternal os seviyesinde elastin/kollajen oranı en yüksektir. Düz kas liflerine en çok internal os altındaki bölgede rastlanır ve bunun miktarı eksternal osa doğru azalarak kaybolur (72).

4.3.4 Fizyoloji

Uterus serviksinde, doğumun başlangıcından 12 saat veya 6 - 8 hafta önce başlayan biyokimyasal değişiklikler oluşur. Serviksin olgunlaşma sürecinde düz kasların hiçbir rolü yoktur. Daha çok kollajen ve konnektif dokudaki değişiklikler görülür. Olgunlaşma ile birlikte kollajen ve protein konsantrasyonları azalırken servikal esneklik artar. Kollajen kaybı kollajenazın proteolitik etkisi ve kollajenin parçalanması ile oluşan ürünlerin eliminasyonu ile olur (73, 74).

Servikal olgunlaşmada iki temel olay mevcuttur.

- 1- Kollajenin parçalanması (total servikal proteinin kollajen fraksiyonunda progresif azalma görülür (75).
- 2- Çeşitli glikozaminoglikanların miktarında değişiklikler meydana gelir.

Gebeliğin geç dönemlerinde kollajen konsantrasyonu gebe olmayan servikse göre %30 - 50 oranında azalır (73, 74). Küçük dermatan sülfat proteoglikan uygun olmayan term gebe serviksinde dominanttır. Doğum esnasında ise proteoglikanlarda 2,5 kat artış gözlenir. Bu değişim fibroblast aktivitesinin değişimine bağlıdır. Glikozaminoglikanların artışı uterus kontraksiyonlarını etkilemeden servikal yumuşamaya neden olur. Hyaluronik asit, bir dokunun su tutma kapasitesi ile ilgili bir maddedir. Terme yakın servikal dermatan sülfattaki azalma ile birlikte hyaluronik asit miktarında önemli bir artış olur (74).

Prostaglandin E2 ve F2 α servikal olgunlaşmada, kollajenazların aktivasyonunu ve glikozaminoglikanların nispi konsantrasyonlarındaki değişikliği sağlar. Mikroskopik gözlemler özellikle Prostaglandin E2 'nin kollajenazları stimüle ettiğini göstermiştir. Relaksin ise myometriyumda prostasiklin oluşumunu hızlandırarak uterusu sükunette tutarken servikal olgunlaşmayı kolaylaştırmaktadır (76, 77, 78).

Servikal matürasyon ve dilatasyon ile ilgili bilgilerimiz henüz yeterli değildir bu nedenle abortus insipiens veya preterm doğumu durdurmak mümkün olmamaktadır.

4.3.5 Dekorin

Dekorin, ekstrasellüler matrikste kollajen fibrillerinin üzerinde bulunan kısa zincirli bir dermatan sülfat proteoglikandır. Dekorin ve fibromodulin tip II kollajenle bağlanır ve tip II kollajenin organizasyonu ve stabilizasyonunda rolleri vardır. Dekorin vücutta proteoglikan bulunan her dokuda bulunmaktadır. Bunlar arasında kemik, kırık, vasküler endotel, endometrium, serviks bağ dokusu, plasenta, desidua, dişeti gibi dokular bulunmaktadır. Bilindiği gibi doğum eyleminden önce olgunlaşmamış servikste kollojen, glukozaminoglikan ve proteoglikan seviyeleri yüksek olup olgunlaşmış bir servikste kollojen seviyesi azalırken proteoglikan seviyeleri yükselmektedir (19).

4.3.6 Serviksin Jinekolojik Muayene ile Değerlendirilmesi

Servikal açıklığı belirlemek için yapılan jinekolojik muayene enfeksiyon riski taşır. Aynı zamanda prematür membran rüptürüne neden olabilir. Muayeneler sonrasında maternal kanda prostaglandin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Jinekolojik muayene ile sadece serviksteki gross patolojileri ayırt etmek mümkündür. Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. Bishop skoru Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Bishop skoru.

Skor	Dilatasyon	Efasman	Kıvam	Pozisyon	Seviye
0	< 1 cm	0%	Sert	Retrovert	SI'dan 3 cm yukarıda
1	1-2 cm	%0-50	Orta	Santralize	SI'dan 1 cm yukarıda
2	2-4 cm	>% 50	Yumuşak	Antevert	SI'dan 1 cm aşağıda
3	> 4 cm				SI'dan 2 cm aşağıda

SI:Spina ischiadica

Ancak yapılan bir çalışmada 35. gebelik haftasından önce olan doğumlarda Bishop skorunun sensitivitesinin ve pozitif prediktif değerinin

düşük olduğu saptanmıştır (79). Papiernik ve ark. 30. gebelik haftasından önce internal osta 1 cm veya daha fazla açılma saptanmasının %20 oranında erken doğum eylemi ile birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada doğumun zamanında veya erken olmasından bağımsız olarak doğum öncesi uterus ve servikste ki değişikliklerin 6 hafta öncesinden başladığı öne sürülmüştür (80).

Stubbs ve ark. servikal değişikliklerin belirlenmesinin 34. gebelik haftası öncesi ancak %50 sensitif olabileceğini fakat %78 - 91 spesifitesi olduğunu bildirmişlerdir (81). Benzer sonuçlar Leveno ve ark.'nın (82) çalışmasında da vurgulanmaktadır. Buekesn ve ark. (83) düzenli jinekolojik muayene yapılan hastalar ile hiç muayene edilmeyen hastaların erken doğum oranlarının %6.6 ve %7.7 olarak belirlemişler ve düzenli jinekolojik muayenenin erken doğum eylemi oranlarını değiştirmedeğini vurgulamışlardır.

Gebeliğin ortasından sonra gelişen asemptomatik servikal dilatasyon, preterm doğum için bir risk faktörü olarak önem kazanmıştır. Bazı yazarlar, böyle bir dilatasyonun, özellikle doğum yapmış kadınlarda normal bir anatomik varyant olduğunu düşünmüşlerdir. Yakın geçmişteki çalışmalar, doğum yapmış olmanın, üçüncü trimesterin başlarında saptanan servikal dilatasyonu açıklamak için tek başına yeterli olmadığını iddia etmektedir (2).

Cook ve Ellwood (84) doğum yapmış ve yapmamış kadınlarda 18 ile 30. haftalar arasında ultrason kullanarak serviksi longitudinal olarak incelemişlerdir. Bu kritik haftalar boyunca, her iki gruptaki kadınların servikal uzunlukları ve çapları eşit saptanmıştır.

4.3.7 Serviksin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi servikal uzunluk ve erken doğum eyleminin değerlendirilmesinde objektif ve non-invaziv bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yöntem servikal biometri hakkında bilgi verirken aynı zamanda internal os'un durumu (hunileşme), membranların herniasyonu ile birlikte servikal dilatasyon ve uterin kontraksiyonlar varlığında serviksin verdiği cevaplar hakkında da önemli bilgiler verir.

Andersen ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada erken doğum eyleminin belirlenmesi amacıyla jinekolojik muayene ile transabdominal ve

transvajinal ultrasonografi uygulamışlardır. Bu çalışmada en etkili belirteç olarak 30. gebelik haftasında transvajinal olarak servikal kanalının 39 mm altında ölçülmesi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün sensitivitesi %76, spesifitesi %59, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %93.3 olarak hesaplanmıştır.

Iams ve ark. (79, 85) erken doğum eylemi nedeniyle tokoliz uygulanan hastalarda transvajinal ultrasonografi uygulamışlar ve erken doğum eyleminin belirlenmesinde transvajinal ultrasonografinin serviks jinekolojik muayene ile değerlendirilmesine oranla daha üstün olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre servikal uzunluğunun kesin değeri 30 mm olarak alındığında sensitivitesi %100, spesifitesi %55, pozitif prediktif değeri %55 ve negatif prediktif değeri %100'dür.

Gomez ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada ise erken doğum eylemi tanısı ile hastaneye yatırılan ve membran rüptürü olmayan hastalar incelenmiştir. Bu hastaların mesaneleri boşaltıldıktan sonra transvajinal ultrasonografi ile serviks uzunluğu, hunileşme varlığı, hunileşme genişliği ve boyu not edilmiştir. Transdüser serviks üzerine yerleştirilerek internal os, servikal kanal ve eksternal os görülene kadar sabit bir basınçla hareket ettirilmiştir. Bu görüntü elde edilince transdüser üzerindeki basınç azaltılarak basıya bağlı yanlış ölçüm yapılması engellenmiştir. Bu çalışmada hunileşme boyunun artışı ile erken doğum eylemi riskinin arttığı saptanmıştır. Bu bilgiden yola çıkılarak servikal indeks tanımlanmıştır.

Servikal İndeks : (Hunileşme uzunluğu + 1) / Servikal uzunluk

Yapılan çalışma sonucunda servikal indeksinin >0.52 olarak bulunduğu durumlarda sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %76, %94, %89 ve %86 olarak saptanmış (18).

Hunileşme terimi ultrasonografik olarak servikal dilatasyon sırasında endoservikal kanalın üst kısmında oluşan morfolojik değişiklikleri tanımlar. Araştırmacılar bu değişiklikleri 'V' ve 'U' şeklinde hunileşme olarak iki farklı kategoride tanımlamışlardır. 'V' şeklindeki hunileşmede membranlar endoservikal kanalın proksimaline protrüde olmuşlardır ve açıkça

gösterilebilen bir üçgen oluştururlar. Üçgenin tepesi endoservikal kanala doğru ve dar açılı şekildedir. 'U' şeklindeki hunileşmede ise membranlar serviksin üst kısmına doğru yarım daire oluşturacak şekilde balonlaşır. Bu değişik morfolojik şekillerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ekstraselüler matriks metabolizması ve kompliyantaki bölgesel değişikliklerin bu farklılıklardan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir.

4.4 Biyokimyasal Parametreler

Preterm doğumu önceden belirlemek için plazma ve serumda birtakım maddeler araştırılmıştır. Bu amaçla alkalen fosfataz, AFP, CRF (corticotropin releasing factor), CRP (c reaktif protein), ferritin, IL-6 (interlökin-6), ICAM-1 (intraselüler adezyon molekülü-1) üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

%90'ı fetal kaynaklı olan E3 (estriol) düzeyi doğum eyleminden 2 - 4 hafta önce yükselir. Pek çok araştırmacı, maternal sekresyonlardaki artmış E3 oranıyla, bunu takiben daha sonra ortaya çıkan preterm doğumlar arasında bir ilişki bildirmişlerdir (86). Goodwin ve ark. (87) maternal sekresyonlardaki E3'ün potansiyel değerini gözden geçirmişler ve bu testin daha ileri değerlendirmelerden geçmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır.

Bozdağ ve ark. (88) EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin (sırasıyla 17.6 15.0 gr/dl ve 15 7.4 gr/dl), kontrol grubunun ferritin değerinden (10.5 7.7 gr/dl) daha yüksek bulunduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçla, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritin preterm doğum tehdidi ve EMR takibinde kullanılabileceğini destekler nitelikte bulmuşlardır.

Serviko - vajinal sekresyonlarda araştırılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Hepatositler, malign hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve amniyonun da aralarında bulunduğu çeşitli hücreler tarafından üretilebilen, yirmi değişik molekül biçimi olan 440.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoproteindir. Fetal fibronektin amniotik sıvı,

plasental doku ve desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta bulunur. İmmünohistokimyasal çalışmalar fetal fibronektinin intervillöz boşluğa komşu desidua bazalisin ekstrasellüler matriksinde bulunduğunu göstermektedir. Gebelik ürünleri ile uterusun iç yüzeyi arasındaki bağlayıcı moleküldür. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24. haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desiduedan ayrıldığını gösterir. Otuzbeşinci gebelik haftasından önce servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığının saptanması erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir (2).

İlk olarak Lockwood ve ark. (89) erken doğum riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmıştır. Erken doğumu belirlemede fetal fibronektinin sensitivitesini %82, spesifitesini %83, pozitif prediktif değerini %83, negatif prediktif değerini %81 olarak bulmuşlardır.

Daha sonra erken doğum için düşük riskli ve yüksek riskli gebelerde fetal fibronektin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalarda erken doğumun diğer belirteçleri de araştırmalara eklenmiştir. Di Stefano ve ark. (90) tarafından 60 düşük riskli gebede, 24 - 36. haftalar arasında, iki haftada bir servikal sürüntü örneklerinde ELİSA yöntemi ile fetal fibronektin araştırılmış ve cut-off değeri 50 ng/ml alındığında fetal fibronektinin preterm doğum için sensitivitesinin %66, spesifitesinin %82, pozitif prediktif değerinin (PPD) %33, negatif prediktif değerinin (NPD) %95 olduğu saptanmıştır. Preterm doğum için düşük riskli gebelerin servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin bulunmasının, preterm doğum riskini artırdığı sonucuna varmışlardır.

Goepfert ve ark. (91) tarafından kantitatif fibronektin değerleri ile erken doğum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 2926 hastada yaptıkları çalışmada, 24, 26, 28 ve 30. gebelik haftalarında, servikal ve vajinal örneklerde, ELİSA yöntemi ile fibronektin araştırılmıştır ve 20 - 300 ng/ml fetal fibronektin değerlerinde erken doğum riskinin arttığı saptanmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda 35. haftadan önce oluşan erken doğumlar

için 24 - 30. haftalar arasında 50 ng/ml fetal fibronektin değerinin belirleyici olduğu sonucuna kararına varılmıştır.

Yapılan diğer çalışmalarda da; 24 - 36. gebelik haftaları arasında, serviko - vajinal sıvıda >50 ng/ml fetal fibronektin değerlerinin, erken doğum riskini artırdığı ve semptomatik erken doğum tehdidinin, erken doğuma ilerlediği, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin arttığı saptanmıştır (81, 92).

Closset ve ark. (93) tarafından erken membran rüptürü olmayan ve erken doğum tehdidi nedeniyle hospitalize edilen, 24 - 36. gebelik haftaları arasındaki, 61 tekil gebede yapılan prospektif çalışmada, servikovajinal sıvıda fibronektin varlığı hızlı swabtest ile araştırılmış ve servikovajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifliğinin sensitivitesi %52, spesifitesi %89, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %76 olarak bulunmuştur. Servikovajinal sıvıda fetal fibronektin varlığının erken doğum riskini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (13, 18).

Fetal fibronektin ve servikal uzunluk anlamlı ve aşikar şekilde preterm doğumun tekrarlama riskini etkilemektedir. Iams ve ark.'nın (79) yaptıkları çalışmada, preterm doğum öyküsü olan, 22 - 24. gebelik haftalarında fetal fibronektin pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre preterm doğum tekrarlama riskinin 2 kat; servikal uzunluğu kısa olup fetal fibronektini pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre 4 kat arttığı ortaya konulmuştur. Grobman ve ark.'nın. (95) fetal fibronektin sonuçlarının bilinmesinin tedaviyi ve maliyeti etkileyip etkilemediğini tespit etmek için yaptıkları çalışmada, 24 - 34. haftalar arasındaki tekil gebeliği olan ve preterm kontraksiyonları olan hastaların serviko – vajinal sıvıdaki fetal fibronektin değerlerine göre iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki hekimlere sonuçlar açıklanmış, diğer gruba açıklanmamıştır. Birinci ve ikinci grup arasında doğum süreleri (ortalama 4 saat - 3 saat), hastaneye yatış (%28 - %26), tokeliz (%18 - %16), iş kaybı (%27 - %26), toplam sağlık harcamaları

açısından fark görülmemiştir. Bu çalışmada fetal fibronektin kullanımının preterm kontraksiyonlarla ilgili hekimlerin davranışlarını ve sağlık harcamalarını etkilemediğini göstermiştir.

Servikal manipulasyon ve peripartum enfeksiyon gibi faktörlerin, fetal fibronektin salınımını stimüle edebileceği de dikkate alınmalıdır (62, 96). Benzer şekilde, Jackson ve ark. (97) insan amniyon hücrelerinin in vitro ortamda enfeksiyona bağlı preterm eylem başlatıcı inflamasyon ürünleri tarafından stimüle edildiğinde, fetal fibronektin üretebileceklerini göstermişlerdir.

4.5 Vajinal Kanama

Vajinal kanama, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum öncesinde relatif olarak yaygın görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ilk trimesterde kanaması olan gebelerde preterm doğum riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (98). Bu çalışmada vajinal kanamanın doğum açısından relatif olarak düşük sensitivite fakat yüksek pozitif prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir.

4.6 Fetal Davranış Durumundaki Değişiklikler

Fetal biofizik parametrelerden fetal solunum hareketlerinin (FSH) gebelik prognozunu belirlemede önemli olduğu ileri sürülmüştür. FSH mevcut olan gebelerin %92'sinde gebelik 7 günden fazla sürmüş ve FSH saptanmayan gebelerin %76.8'inde gebelik 48 saat içinde sonuçlanmıştır (99).

Besinger ve ark. (100) servikal değişikliği ve artmış uterin kontraksiyonları olan 50 hastada sonografik olarak fetal solunum hareketlerini gözlemlenmişlerdir. Sonuç olarak preterm doğum öncesinde, 48 saat içinde fetal solunum hareketlerinin yokluğunun sensitivitesi %96, spesifitesi %80, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırayla %87 ve %94 olarak saptanmıştır.

4.7 Ambulatuvar Uterus Kontraksiyon Testi

Tedavinin erken başlatılması tokolitik tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Ancak gebelerin kontraksiyonları erken dönemde farkedemedikleri gösterilmiştir.

Tokodinamometri ile saptanabilen kontraksiyonların %15'i hastalar tarafından algılanabilmektedir. Bu nedenle, evde günlük yaşamda

uygulanabilecek mobil bir monitorizasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde preterm eylem riski yüksek olan gebelere mobil bir tokodinamometri cihazı verilerek 24 saat üstlerinde taşımaları sağlanmaktadır. Tüm gün boyunca uterusun kontraksiyonları kaydederek depolayan cihazdaki bilgiler aralıklı olarak bir modem vasıtasıyla merkeze aktarılmakta ve burada değerlendirilerek hastaya gerekli tavsiyelerde bulunmaktadır. Yapılmış olan ilk çalışmalar bu yöntemin faydalı olduğunu göstermişse de, daha sonraki kontrollü çalışmaların tamamı ambulatuar monitorizasyonun preterm eylemin tanısına çok az katkısı olduğunu göstermiştir. Ülkemizde bu sistemlerin uygulanması oldukça masraflı ve güçtür (16).

Cunningham ve ark. (2) Kaliforniya'daki Kaiser Permanente Hastanesi'nde yönetilen çok merkezli bir çalışmada, uterus aktivitesinin evde monitorizasyonunu faydalı bulmamışlardır. Yazarlar, preterm doğum riski altındaki 2422 hastayı (844'ü ikiz gebelik olmak üzere) randomize olarak ayırmışlar ve bir gruptaki hastalar haftada bir defa hemşire tarafından değerlendirilirken, diğer gruptakilerde evde monitorize edilmişlerdir. Gerek 35. haftadan önce doğumların oranında, gerekse 1500 gramdan veya 2500 gramdan daha düşük doğum tartılı bebeklerin oranında, iki grup arasında fark gözlenmemiştir. İstenmeyen sonuçlar arasında, obstetrik hekimine planlanmayan başvuru sayısında artış ve ikiz gebelikli kadınlarda profilaktik tokolitik ilaç tedavisi miktarında anlamlı derecede artış sayılabilir.

5. Erken Doğum Eyleminin Mekanizması

Doğum eyleminin başlamasında pek çok etkenin rol aldığı bilinmektedir (58, 101). Memeli hayvanlarda progesteron düzeyleri gebeliğin sonuna doğru düşmektedir. Progesteronun azalması ve gebelikteki yüksek östrojen düzeyi nedeniyle, hücrelerarası gap-junction oranı artmaktadır. İnsanlarda plasental progesteron üretiminde azalma olmamasına rağmen endojen bir progestin olan kortizolün benzer mekanizma ile doğumu başlattığı düşünülmektedir. Gebeliğin sonunda fetal adrenal bezden kortizol

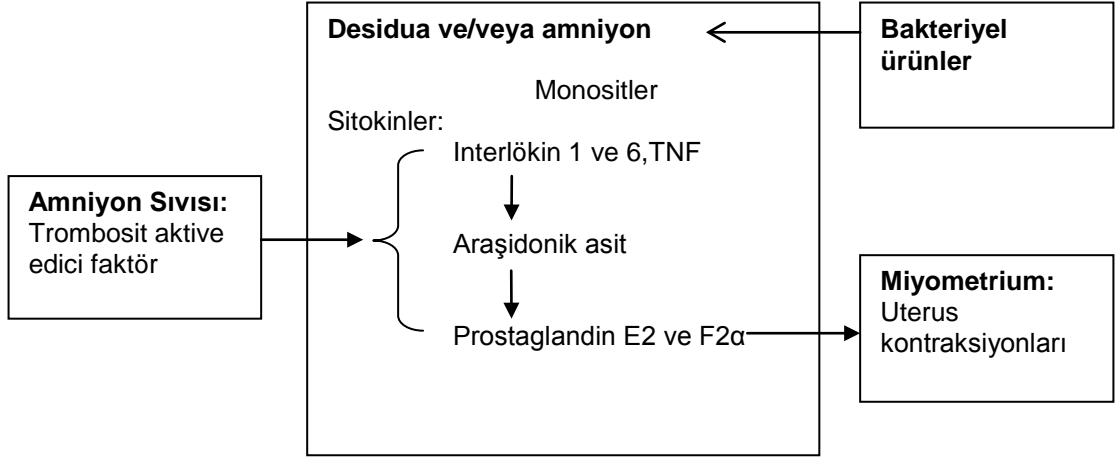
salgısı artmakta ve kortizol progesteron ile yarışmaktadır. Bu durumun düzenlenmesinin CRH (cortikotropin releasing hormon) geni tarafından yapıldığı düşünülmektedir (98, 101). Prostaglandin sentezinin de artmasıyla uterus kasılmaları başlar ve servikte değişiklikler meydana gelir. Erken doğum eyleminde fizyopatolojinin giderek daha fazla anlaşılmasıyla erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesine yönelik tanı araçları gün geçtikçe artmaktadır.

Assendan yolla amniyo-koriyo, ve desidual enfeksiyon ile lokal inflamasyona yol açan mikroorganizmalar, endotoksin ve inflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) üretiminde artışa neden olup amniyo-koriyonik zar ve desiduada prostoglandin birikimine yol açmakta ve bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olmaktadır.

Prostaglandin ve sitokinlerin etkisi ile amniyo-koriyonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olmaktadır. Buna ek olarak amniyo-koriyonik, desidual ve servikal IL-8 üretimi artarak polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda servikte değişiklikler oluşur. Böylece koriyonun desiduedan ayrılarak membranların prematür rüptürüne zemin hazırlamaktadırlar.

Bu inflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanamayla birlikte, uteroplental vasküler yetersizlik oluşur. Bu olay bazen fetal hipoksemiye neden olacak kadar yoğun olabilir.

Annedeki enfeksiyon veya fetusta hipoksi nedeniyle gelişen stres durumu, adrenal ve hipotalamik kökenli değişik stres hormonlarının salınmasına neden olur. Bunun sonucunda plasenta, desidua ve amniyo-koriyonik zarda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal prostaglandin üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur (2, 32).



Şekil-1: İnflamasyonun uterin kontraksiyonlarla ilişkisi

6. Erken doğum Eylemi Belirti ve Semptomları

- Bel ağrısı ve pelvik bası hissi
- Menstrüel tarzda kramp
- Suprapubik bası hissi
- Uyluğa vuran ağrı
- Vajinal akıntıda değişiklikler ve /veya gebelerin %30 - 50'sinde vajinal akıntıda ani artış
- Diare

Erken doğum tehditi tanısı alan gebelerde yapılan bir çalışmada en sık görülen belirtiler şöyle sıralanmıştır; uterus kontraksiyonları %71, pelvik bası hissi %50, bel ağrısı %47, artmış vajinal akıntı %45, menstruasyondakine benzer kramplar %43 (102). Buna karşılık, Copper ve ark. (7) bu bulgu ve semptomların, preterm doğumun tahmininde önemli rol oynamadıklarını bildirmişlerdir. Iams ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada, uterus kontraksiyonları da dahil olmak üzere preterm doğum belirtisi olan bulgu ve semptomların, preterm doğumdan sadece 24 saat önce ortaya çıktığını bulmuşlardır. Dolayısıyla bu bulgu ve semptomlar, preterm doğumun geç uyarı sistemi olarak kabul edilebilirler.

7. Erken Doğum Eyleminin Tedavisi

Erken doğum eylemini önlemek için bir çok ilaç ve diğer müdahale yöntemleri kullanılmış, ancak hiçbiri tam anlamıyla etkili olmamıştır (5).

Tablo-8: Tokolitik ajanların potansiyel komplikasyonları.

Beta Adrenerjik Ajanlar	Magnezyum Sülfat	İndometazin	Nifedipin
Miyokard İskemisi	Kardiak Arrest	GİS Kanaması	Hipotansiyon
Anne Ölümü	Maternal Tetani	Böbrek Yetmezliği	
Hipotansiyon	Pulmoner Ödem	Hepatit	
Pulmoner Ödem	Solunum		
Hiperglisemi	Depresyonu		
Hipopotasemi	Derin Muskuler		
Kalp Yetmezliği	Paralizi		
Aritmiler	Ağır hipotansiyon		

Tokolitik tedaviyi başlanmadan önce tanıdan emin olunmalıdır. Preterm eylemin nedenleri gözden geçirilmeli ve tokoliz kontrendikasyonunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Preterm eyleme neden olabilecek korioamnionit bulgularının varlığında uygun tedavi verilmelidir. Üriner sistem tetkiki yapılarak enfeksiyon bulguları araştırılmalıdır (16). Tokolitik ilaçların annede oluşturabileceği potansiyel komplikasyonlar Tablo-9'da gösterilmiştir.

Örneğin Mississippi'de yapılan 14 yıllık bir izleme çalışmasında, tokolizin gebe kadınlarda akut sıkıntılı solunum sendromu ve ölüme yol açan en sık üçüncü sebep olduğunu ortaya koymuştur (104).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), tokolizin, düzenli uterus kontraksiyonlarının saptandığı ve önemli derecede servikal dilatasyon ve efesmanın olduğu durumlarda kullanılmasını tavsiye etmiştir (105).

7.1 Yatak İstirahati

Tedavide ilk aşama yatak istirahatidir. Gerek preterm doğum korunmada gerekse de preterm doğum tehdidi bulunan olgulara en sık

önerilen yöntemlerden birisidir. Bu tedavi yönteminin etkinliği konusunda tekil gebeliklerde yapılmış prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda yararının olmadığı ve preterm doğum oranının arttığı şeklinde sonuçlar bildirilmektedir. Bu nedenle gebeliklerde fiziksel aktivitenin azaltılmasının preterm eylem için riski azalttığı sanılsa da bunu destekleyen bilimsel veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla preterm eylem tedavisinin bir komponenti olarak yatak istirahatinin sayılması tartışmalıdır (106).

Kovacevich ve ark. (107) 3 gün veya daha fazla zorunlu yatak istirahatinin (banyo yapma ayrıcalığı olanlar haricinde) tromboembolik komplikasyon riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Buna göre, yatak istirahati zorunluluğu olmayan kadınlarda 1/1000 olan tromboembolik komplikasyon riski, preterm doğum eyleminin tedavisi için yatak istirahatine zorlanan kadınlarda 16/1000'e çıkmaktadır.

7.2 Hidrasyon ve Sedasyon

Diğer bir tedavi yöntemi de sedasyon ve izotonik bir mayi ile hidrasyondur. Son çalışmalarda her ne kadar sedasyon ve hidrasyon tedavisinin yararı olduğu kanıtlanamamış ise de belirgin anksiyeteyi azaltması ve gerçek erken doğum eylemi ile gerçek olmayan doğum eylemini birbirinden ayırt edebilmesi açısından yarar sağladığı düşünülmektedir (108, 109).

Helfgott ve ark. (109) preterm doğum eylemindeki 119 hastada hidrasyon ve sedasyonun etkisini sadece yatak istirahati ile karşılaştıran ilk randomize çalışmayı yapmışlardır. Tedavi grubuna dahil edilen kadınlara intravenöz olarak 500 ml ringer laktat solüsyonu 30 dakikada uygulanmış, ayrıca intramüsküler olarak 8 - 12 mg morfin sülfat verilmiştir. Bu tip bir tedavinin yatak istirahatinden daha yararlı olduğu gösterilememiştir.

7.3 Tokoliz

Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması anlamına gelmektedir. Ne yazık ki olguların önemli bir kısmı doğum eyleminin ileri dönemlerinde

başvurduklarından preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. Tokolize başlama kriterleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Tokolize başlama kriterleri.

- Gebelik 24 - 37. haftalar arasında olmalıdır.
- Serviks en fazla 4 cm açıklıkta olmalıdır.
- Servikla effasman en fazla %80 olmalıdır.
- Amniyotik membranlar intakt olmalıdır.

Ayrıca preterm eylem olgularının %30 - 70'inde tokolize engel olacak maternal veya fetal bir kontrendikasyon vardır. Amniotik membranların rüptüre olması halinde tokoliz yapılması konusu tartışmalıdır (16). Tokoliz kontrendikasyonları Tablo-11'de gösterilmiştir.

Preterm eylem tedavisinde tokoliz tartışmaları devam etmektedir. Obstetrisyenler preterm eylemde tokolizin yüksek kullanımında hayatta kalma oranının artmasına rağmen bu tedavinin faydaları tartışmalıdır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır (11, 110).

Tablo-10: Tokoliz kontrendikasyonları.

<p><u>Maternal Hastalıklar</u></p> <p>Hipertiroidi</p> <p>Maternal hemoraji</p> <p>Pulmoner veya kardiyak hastalık</p> <p>Şiddetli hipertansif hastalık</p> <p><u>Fetal Hastalıklar</u></p> <p>Ölü fetüs</p> <p>Fetal distres ve şiddetli intrauterin gelişme geriliği</p> <p>Fetal intrauterin infeksiyon</p> <p>Hayatla bağdaşmayan fetal anomali</p> <p>Eritroblastozis fetalis</p> <p>Dekolman plasenta</p> <p>Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios</p> <p>Korioamnionit</p> <p><u>Diğer Nedenler</u></p> <p>Membranların rüptüre olması</p>

7.3.1 Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Vücutta iki çeşit beta-mimetik reseptör vardır. β -1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir ve glikojen yıkımını stimüle ederler. β -2 reseptörler ise bronşlardaki, kan damarlarındaki ve uterustaki düz kaslarda gevşemeye sebep olur. β -mimetik ilaçlar miyometriyal hücrede siklik adenosin monofosfat konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olurlar. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine ve miyometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur.

Bu ilaçlar β -1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir, dolayısıyla nabız sayımı ilacın dozunun ayarlanmasında kullanılır. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır. Bu

ilaçların kullanımı dozla ilgili majör kardiovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu yan etkiler pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu, sistolik basınçta artış, diastolik basınçta düşme, maternal ve fetal taşikardidir. Ayrıca glikojen yıkımını ve kan glukoz seviyesini artırır ki bu da diabetik olgularda kan insülin seviyesi arttırılmadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir (2).

Beta-mimetikler özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılırlar. Onbir randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetikler ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan hasta sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme beta-mimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (111).

En sık kullanılan beta-mimetik ritodrin'dir. FDA tarafından preterm doğum eyleminin tedavisinde kullanımına onay verilmiş olan tek beta adrenerjik reseptör agonistidir. İntravenöz (İV) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü 2 saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Maksimum dozda eylem devam ediyorsa infüzyon kesilir. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür. İnfüzyon sonrası oral ritodrine geçilir.

Güleş ve ark. (112) ise yaptıkları çalışmada, İV tokolitik tedavi sonrası oral ritodrin alan ve almayan gruplar arasında doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan preterm eylem, yenidoğan ağırlığı, neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Macones ve ark. (113) oral beta agonistlerle tedavinin etkinliği ile ilgili verileri bir meta analizde incelemişler, ancak herhangi bir yarar tespit edememişlerdir.

7.3.2 Magnezyum Sülfat

Uzun zamandır preeklampsi tedavisinde kullanılan bir ajan olmakla beraber tokoliz amacıyla sadece son 20 yıldır kullanılmaktadır. Myometrium kontraktilesine olan depresan etkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen hangi mekanizmayla bu etkiyi gerçekleştirdiği hala tam olarak çözülememiştir.

Magnezyum sülfatın kalsiyum antagonisti gibi davranarak tokolitik etki gösterdiği düşünülmektedir. Yüksek dozda kullanımı asetilkolin salınımını ve bu maddeye karşı sinir ucunun duyarlılığını azaltmaktadır. Kalsiyum ile kompetitif antagonist etkileşmeye girerek aktin-myozin aktivasyonu için gerekli olan intraselüler serbest kalsiyum miktarının azalmasına neden olur. Kontrendike olduğu durumlar; Myastenia Gravis, böbrek yetmezliği ve hipokalsemidir. Kullanımında yan etki olarak sıcak basması, terleme, kızarıklık, bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, letarji, hipotansiyon, görme bulanıklığı, diplopi ve çarpıntı görülebilir.

Komplikasyonları ise pulmoner ödem, solunum depresyonu, kardiyak arrest, tetani, kas paralizisi, hipotansiyon, solunum arrestidir.

Yükleme dozu olarak 4 - 6 gram 20 dakika içinde verilebilir. İdame dozu saatte 1 - 3 gram olmalıdır. Doz ayarlaması infüzyon pompası ile yapılmalıdır. Magnezyumun serum düzeyi ile tokolitik tedavinin başarısı arasında ilişki vardır. Tokolitik tedavide etkili tedavi dozu 5 - 8 mg/dl'dir.

Tedaviye başlamadan serum magnezyum değerleri ölçülmeli ve bu 6 - 8 saat aralarla tekrar edilmelidir. Magnezyum ile IV tedaviye kontraksiyonlar durduktan sonra 12 - 24 saat daha devam edilir (16).

7.3.3 Prostaglandin Sentez İnhibitörleri

Prostaglandinler myometrial gap - junction oluşumunu arttırarak ve intraselüler kalsiyum miktarını arttırarak uterusun kontraksiyonlara sebep olurlar. Aspirin, indometazin, naproksen ve fenoprofen gibi non - steroid ajanlar siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek prostoglandin sentezini kontrol altına alırlar.

İndometazin en sık kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ajandır (16). İndometazin non-selektif COX inhibitörü olup plasebo ile

karşılaştırıldığında doğumu 48 saat – 7 gün arasında geciktirdiği bildirilmektedir.

Maternal yan etki olarak bulantı, retrosternal yanma, fetal yan etki olarak da duktus arteriosusun erken kapanması, pulmoner hipertansiyon, oligohidramnios, intraventriküler kanama, hiperbilirübinemi, nekrotizan enterokolit görülebilir.

Panter ve ark. (12) tokoliz konusunda indometazin ile beta-agonistleri karşılaştıran bütün randomize çalışmaları gözden geçirmişlerdir. Doğumu 48 saat geciktirebilmek konusunda indometazin daha etkili bulunmuştur; ayrıca ritodrin ile karşılaştırıldığında indometazinin daha az maternal yan etkisi saptanmıştır. Ancak indometazinin artmış neonatal morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir

7.3.4 Progesteron

Preterm eyleminin önlenmesinde profilaktik olarak kullanılan bir diğer ajan olarak da 17-hidroksiprogesteron kaproat sayılabilir. Son çalışmalar preterm doğum öyküsü olan grupta progesteron kullanımının preterm doğumu azaltabileceği hipotezini desteklemektedir (22). Ancak yüksek riskli bu grupta progesteronun faydası olmasına rağmen ideal progesteron formülü bilinmemektedir. Uzun süreli kullanımda güvenilirliği hakkında kararsız yayınlar olduğundan kullanımı preterm doğum öyküsü olan hastalarla sınırlı kalmaktadır (114).

7.3.5 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılan ilaçlardır. 1980'lerde tokolitik olarak denenmeye başlanmışlardır. Etkisini plazma membranındaki kalsiyum kanallarından serbest kalsiyum iyonunun hücre içine girişini engelleyerek yapar.

1-4 dihidropiridin tip kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ve nikardipin uterin kontraksiyonları inhibe etmede daha selektif olanlarıdır. Nifedipin, kalsiyumun L-tipi veya diğer adıyla "yavaş kalsiyum kanallarından" geçişini inhibe eder. Nifedipinin kalsiyum blokajının iki önemli karakteristiği, reversibl olması ve ilaç bırakılınca sona ermesidir. Nifedipin ile taşiflaksi görülmemiştir.

Genellikle üç farklı uygulama şekli tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30 mg yüklemenden sonra 8 saat ara ile 20 mg oral yoldan verilebilir. İkinci protokolde kontraksiyonlar kesilinceye kadar 20 dakikada bir sublingual 10 mg, idame olarak da 4-6 saatte bir oral 20 mg verilir. Bir diğer protokolde 30 mg yükleme sonrasında ilk gün 4x20 mg, ikinci gün 3x20 mg, daha sonra 3x10 mg verilmektedir.

Nifedipinin yan etkileri doza bağımlıdır. Bunlar; ateş basması, baş ağrısı, nadiren taşikardi ve hipotansiyondur. Geçici flushing atakları %5 - 100; baş ağrısı %5 - 40 oranında görülür. Daha az sıklıkla epigastrik ağrı, palpasyon, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, huzursuzluk, titreme, konstipasyon, diare, bulantı, göğüs ağrısı, nasal konjesyon ve hepatotoksisite de gözlenmiştir (115).

7.3.6 Nitrit Oksit Salgılatıcı İlaçlar

Nitrit oksit; damarlarda barsakta ve uterusu etki gösteren güçlü endojen bir düz kas gevşeticisidir. Düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini arttırarak cGMP bağımlı protein kinaz'ı aktive eder. Böylece ekstraselüler alandan hücreye kalsiyum girişini ve intraselüler depolardan da kalsiyum salınımını inhibe eder. Nitrit oksit salgılatıcı ajanlara; Nitrogliserin örnek olarak verilebilir. Hipotansiyon ve baş ağrısı en önemli yan etkileridir. Yapılan çalışmalarda doğumu geciktirme ve neonatal sonuçlar açısından olumlu etkisi gösterilememiştir (116). Rutin kullanımını önermek için veriler yetersizdir.

7.3.7 Oksitosin Antagonisti

Bir oksitosin analogu olan atosibanın, oksitosine bağlı uterus kontraksiyonlarını inhibe edebilme kapasitesine sahip yarışmalı bir oksitosin-vazopressin antagonisti olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atosiban kullanılan grupta daha fazla fetüs ve bebek ölümünün görülmesi, güvenlik konusunda bu madde ile ilgili önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir. Atosibanın preterm doğum eylemini durdurma amaçlı olarak kullanılması için FDA'den talep edilen izin etkinlik ve fetüs-yenidoğan güvenliği göz önünde tutularak reddedilmiştir (117).

Bilindiği gibi doğum eyleminden önce olgunlaşmamış servikte kollajen, glukozaminoglikan ve proteoglikan seviyeleri yüksek olup olgunlaşmış bir servikte kollajen seviyesi azalırken proteoglikan seviyeleri yükselmektedir.

Dekorinin plazma düzeyi ile ilgili literatürde obstetrik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamız dekorinin plazma düzeyi ile ilgili ilk obstetrik çalışmasıdır. Mevcut plazma veya serum çalışmaları arterioskleroz, iskemik stroke, diabetes mellitus, diabetik nefropati gibi hastalıkların incelendiği kardiyoloji, nöroloji, endokrinoloji ve nefroloji çalışmalarıdır (127, 128, 129, 130). Örneğin 2012 yılında Xu ve ark.'nın (127) 10172 hastada yaptığı bir çalışmada plazma dekorin düzeyinin 8500 pg/ml nin altında olmasının iskemik stroke riskini 4.8 kat arttırdığı gösterilmiştir (OR=4.8; 95% CI: 2.1-11.1; P< 0.001)).

Dekorin ile ilgili obstetrik alanında çok az sayıda çalışma vardır. Bunların da hemen hepsi myometrium, amnion sıvısı veya servikal stroma örnekleri kullanılarak yapılan histoloji ve genetik temelli çalışmalardır.

Ogita ve ark.'nın (131) yaptığı bir genetik çalışmada, koriodesidual membranlarda dekorin mRNA ekspresyonu oranları değerlendirilmiş ve doğum sırasında arttığı görülmüştür. Bu artışın da uterusun, doğuma hazırlık aşamalarının bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır.

Hielm ve ark.'nın (132) yaptığı, gebe olmayan 6, termde olan 10 ve aktif doğum eyleminde olan 10 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise gebelik boyunca term doğru heparan sülfat proteoglikanının %46 oranında arttığı, dekorin ve biglikan gibi proteoglikanların düzeylerinin %40 oranında azaldığını gösterilmiştir. Buna dayanarak bahsi geçen değişimlerin doğum süresince normal myometrial kontraksiyonların olması için gerekli olduğu hipotezini ortaya atmışlardır.

Mainert ve ark.'nın (133) yaptığı bir çalışmada servikal değişikliklerin olmadığı, doğum travayının başlamadığı, elektif sezeryan yapılacak 9 hastanın ve miadında vajinal yolla doğuran 11 hastanın amnion membranlarında histolojik yöntemlerle dekorin düzeyleri karşılaştırılmış ve doğum travayı yaşayan hastalarda (n:11) düşük seviyelerde saptanmıştır.

Bunun da doğum öncesi gerçekleşen biyokimyasal değişikliklerle karakterize matürasyon sürecinin fizyolojik bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır.

Leppert ve ark'nın (134) gebe farelerde yaptıkları bir çalışmada 5, 11, 18 ve 21. günlerde -farelerin gebelik süresi 21 gün- servikal stroma örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle subepitelyal tabakada dekorin ekspresyon oranları incelenmiş ve terme yaklaştıkça dekorin düzeyinin progresiv olarak arttığı görülmüştür. Dekorinin bu progresiv artışının servikal sağlamlığı azalttığını ileri sürmüşlerdir

Obstetrik ve non-obsterik çalışmalar değerlendirildiğinde dekorin düzeyleri amnios mayi, myometrium ve servikal stroma gibi dokularda çok düşük iken plazmada bunlara oranla yüksek saptanmıştır. Ancak plazma düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda insanlar için ortalama değerler değişkenlik göstermektedir. Bunun da olası nedeni çalışmaların farklı metodolojilerle yapılmış olmasıdır. Yani dekorin düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçülürken hazırlık aşamasında plazmalar için farklı dilüsyonlar kullanılmış olmasıdır.

Erken doğumu ön görmede mevcut sayısı markır sınırlıdır. Bu nedenle yeni markırlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada erken doğum tehdidi tanısı konulan gebeler ve obstetrik herhangi bir problemi olmayan gebelerin ELİSA yöntemi ile plazma dekorin düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mayıs 2011 ve Eylül 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na poliklinik veya acil servisten, düzenli uterin kontraksiyonlar ile başvuran erken doğum tehditi tanısı konulan 31 hasta ve rutin takipte olan herhangi bir obsterik problemi olmayan 44 hasta dahil edildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Araştırma Etik Kurulu tarafından 25.04.2011'de 2011 - 9/14 karar numarası ile çalışma onaylandıktan sonra çalışmaya alınan tüm olgulara çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair UÜ - SK Araştırma Etik Kurulu bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri

- 24 - 34. gebelik haftaları arasında olan
- Tekil gebelik
- Doğum ağrısı şikayeti ile başvuran
- 10 dakikanın altında sıklıkta uterin kontraksiyonları saptanan
- Serviks longitudinal uzunluğu 30 mm'den kısa ölçülen
- Çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden hastalar

Çalışma grubunun dışında tutulma kriterleri

A)Maternal Faktörler

- Fetal membranların rüptürü
- Plasenta previa totalis hali
- Ablasyo plasenta durumu
- Çoğul gebelik
- Vajinal kanama olması
- Vaskülit
- Bağ doku hastalığı (Ehler Danlos, Marfan Sendromu vs.)
- Hastanın çalışmaya dahil olmayı kabul etmemesi

B)Fetal Faktörler

- Fetal distres
- Ölü fetus
- Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
- Polihidramnios

Tüm hastalar en az 20 dakika boyunca elektrotokokardiyografi değerlendirilip uterin kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti kaydedildi. Transvajinal ultrason ile değerlendirmede serviks longitudinal uzunlukları da kayıt altına alındı. Serviks uzunluğu 30 mm'nin altında ölçülen ve 10 dakikanın altındaki sıklıkta uterin kontraksiyonları olan hastalar erken doğum tehditi tanısı konularak çalışma grubuna, uterin kontraksiyon saptanmayan ve serviks longitudinal uzunluğu 30 mm'nin üstünde ölçülen hastalar ise kontrol grubuna alındı. Ayrıca tüm hastalar muayene edilerek servikal dilatasyon ve efasman değerleri kaydedildi.

Tüm hastaların gizli kalmak koşuluyla; kimlik bilgileri, protokol numaraları, başvuru tarihleri, adres ve telefon bilgileri, meslekleri, eğitim durumları, aylık gelirleri, yaş, boy, kilo, body mass indeksleri (BMI), gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayıları, obsterik öyküleri (erken doğum tehditi, preterm doğum, servikal yetmezlik ve serklaj öyküleri), önceki doğum anamnezleri, bebeklerin doğum ağırlıkları, fetal ölçümler, amnios mayi miktarı, doğum yaptıkları tarih, kullanılan tokolitik ajanlar ve kullanım süreleri, hastanede kalış süresi, kayıt edildi.

Rutin tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikleri yapıldı. Bakteriüri ve piyüri (lökositüri) durumu kayıt edildi. Tam idrar tetkikinde 5'in üzerinde lökosit olması piyüri olarak kabul edildi.

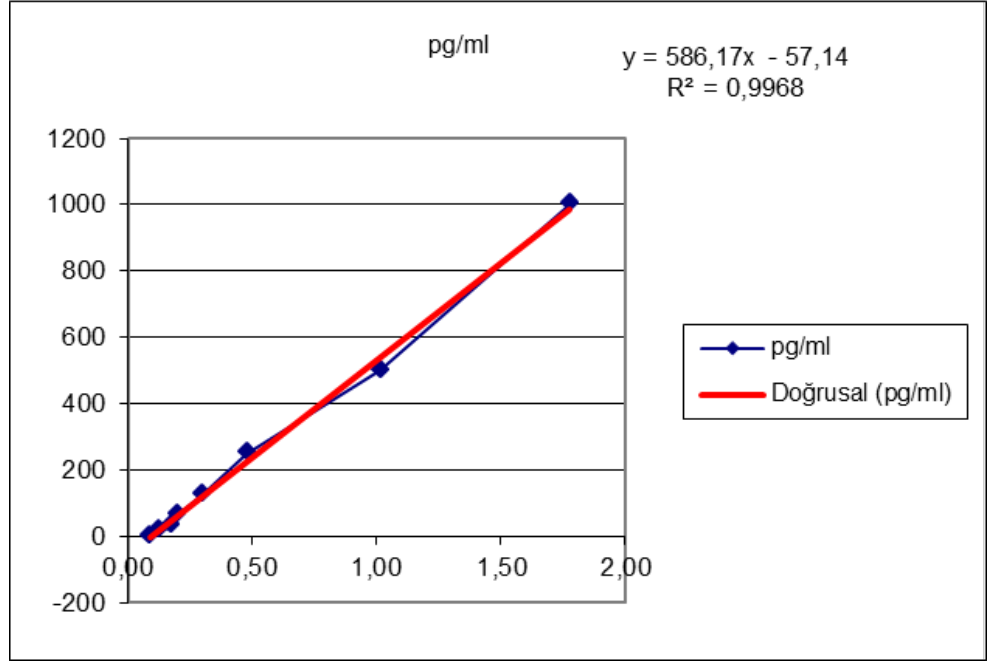
Hastaların son adet tarihine göre başvuru esnasındaki gebelik haftaları hesaplandı. Doğumun gerçekleştiği tarih ve gestasyonel hafta; doğum kliniğimizde gerçekleştiyse doğum kayıt defterinden, başka bir merkezde gerçekleştiyse hasta telefonla aranarak tespit edildi.

1.ELİSA Yöntemi ile Dekorin Düzeyi Ölçümü

Tüm hastalardan başvuru sırasında 3 cc venöz kan örneği EDTA'lı hemogram tüpüne alınıp ilk 30 dakika içinde 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Plazmalar, uygun saklama tüplerinde -27 derecede muhafaza edildi. Plazma örnekleri, Human Decorin Elisa Kit (Adipo Bioscience, Santa Clara, CA, USA) kullanılarak dekorin düzeyleri ölçüldü.

Hazırlık aşamasında plazma örnekleri dilüent solüsyon ile 5 kez dilüe edildi. Konsantre yıkama solüsyonu (50 ml) 450 ml distile su ile karıştırılıp 500 mililitrelik kullanıma hazır yıkama solüsyonu elde edildi. Dekorin standartı dilüent solüsyon ile seri dilüsyonlarla dilüe edildi. Yine pozitif kontrol 1ml dilüent solüsyon ile dilüe edildi. Sırayla mikro-plate'in kuyucuklarına standart solüsyonlar, blank, pozitif kontrol ve plazma örneklerinden 100'er µl pipetlendi ve üzeri koruyucu jelatinle kapatılarak oda ısısında çalkalayıcıda 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra her kuyucuk 300'er µl yıkama solüsyonu ile 4'er defa yıkandı. Takiben tüm kuyucuklara 100 µl Detection Antibody eklendi ve yeniden koruyucu jelatin ile kapatılarak oda ısısında çalkalayıcıda 2 saat inkübe edildi. Daha önceki gibi her kuyucuk yeniden 300'er µl yıkama solüsyonu ile 4'er defa yıkandı ve sonra tüm kuyucuklara dilüe Streptavidin - HRP konjugattan 100'er µl eklenip micro-plate, oda ısısında, karanlıkta çalkalayıcıya konulup 1 saat inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklar üçüncü defa 300'er µl yıkama solüsyonu ile 4'er defa yıkandı ve 100'er µl substrat solüsyonundan eklenerek karanlıkta oda ısısında 6 dakika bekletildi. Takiben 100'er µl stop solüsyonu eklendi ve son olarak 450 nm dalga boyuna ayarlanan Enzyme - Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) okuyucusuna konularak optik dansite değerleri hesaplandı.

Standartların optik dansite değerleri üzerinden hesaplama yapılarak Şekil-2'deki grafik ve denklem bulundu. Bu denklemde tek tek plazma örneklerinin optik dansite değerleri kullanılarak hepsinin dekorin düzeyi pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden hesaplandı.



Şekil-2: Optik dansite değerine göre dekorin düzeyleri (pg/ml) hesaplama grafiği.

2.İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Betimleyici istatistikler, sürekli veriler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki - kare, Yates düzeltmeli Ki - kare ve Fisher'in kesin Ki - kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki grupta yaş ortalaması birbirine benzerlik göstermekle beraber EDT grubunda 27.3 ± 5.06 , kontrol grubunda ise 28.9 ± 5.06 idi ($p= 0.176$).

Kontrol grubunda ortalama kilo, EDT grubundan anlamlı derecede fazla iken BMI'lerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo-11). EDT grubunda hastaların %61.3'ünün kontrol grubunda ise %86.4'ünün BMI'i normalin üzerindeydi (Tablo-12). İki grubun boy ortalaması birbiriyle benzerdi. İki grup gebelik, doğum, düşük ve yaşayan çocuk sayıları açısından benzerlik göstermekte idi.

Tablo-11: Hastaların demografik verileri.

	Kontrol (n=44)	EDT (n=31)	P değeri
Yaş (yıl)	28.9 ± 5.06	27.3 ± 5.06	0.176
Boy (m)	162.6 ± 5.92	162.1 ± 5.65	0.734
Kilo (kg)	75 (61 - 110)	70 (43.-.130)	0.042 *
BMI	29.6 ± 4.58	27.6 ± 6.28	0.113
G	2 (1 - 6)	1 (1 - 7)	0.166
P	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0.105
A	1 (0 - 2)	1 (0 - 4)	0.951
Y	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0.094
Aylık Gelir (tl)	1500 (730 – 4500)	1500 (730 - 5000)	0.502

* $p<0.05$, n:sayı, m:metre, kg:kilogram, tl:türk lirası , BMI:Body Mass İndeksi, g:gravida, p:parite, a:abortus, y:yaşayan.

Tablo-12: Hastaların BMI (body mass index = vücut kitle indeksi) dağılımları.

BMI	Kontrol n=44(%)	EDT n=31(%)	Toplam n=75(%)
< 18.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18.5 - 24.9	6 (13.6)	12 (38.7)	18 (24.0)
25.0 - 29.9	19 (43.2)	9 (29.0)	28 (37.3)
30.0 - 39.9	18 (40.9)	8 (25.8)	26 (34.7)
> 40	1 (2.3)	2 (6.5)	3 (4.0)

Hastaların aylık gelirleri hem EDT hem de kontrol grubunda ortalama 1500 tl olup birbiriyle benzerdi. Ortalama aylık gelir ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p= 0.524).

Tablo-13: Hastaların aylık ortalama gelir dağılımları (asgari ücret 730 tl).

Aylık Gelir (tl)	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
< 730	8 (18.1)	5 (16.1)	13 (17.3)
730 – 1250	11 (25.0)	8 (25.8)	19 (25.3)
1250 - 2500	13 (29.5)	15 (48.4)	28 (37.3)
2500 - 3500	7 (15.9)	1 (3.2)	8 (10.7)
> 3500	5 (11.4)	2 (6.5)	7 (9.3)

EDT grubunda hastaların %22.6'sının 24 - 28. gebelik haftaları, %45.2'sinin 28 - 32. gebelik haftaları arasında, %32.3'ünün de 32. gebelik

haftasından sonra başlayan preterm uterin kontraksiyonları mevcuttu (Tablo-14).

EDT grubunda plazma örnekleri ortalama 30^{6/7}. gebelik haftasında, kontrol grubunda ise 32^{2/7}. gebelik haftasında alınmıştı ve plazma örneklerinin alınma haftaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p= 0.271).

Kontrol grubundaki hastaların kontraksiyonu yoktu ve transvajinal ultrason ile yapılan değerlendirmede serviks uzunluğunda kısalma saptanmaz iken EDT grubundaki hastaların tamamının serviks boyları kısa olup ortalama 25 (7 - 30) mm idi ve ortalama 4 (1 - 10) dakikada bir sıklıkta, ortalama 15 (10 - 25) Montevideo units (MVU) şiddetinde düzenli uterin kontraksiyonları vardı.

Kontraksiyon sıklığı veya şiddeti ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p= 0.834, p= 0.501). Yine kontraksiyon sıklığı veya şiddeti ile serviks uzunluğu arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p= 0.220, p= 0.739)

Tablo-14: Plazma örneklerinin alınma zamanının gebelik haftalarına göre dağılımları.

Örnek Alınma Zamanı	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
24 - 28 gh	9 (20.5)	7 (22.6)	16 (21.3)
28 - 32 gh	13 (29.5)	14 (45.2)	27 (36.0)
> 32 gh	22 (50.0)	10 (32.3)	32 (42.7)

gh: gebelik haftası.

EDT grubunun doğum zamanı ortalama 36^{2/7}(28 – 40^{5/7}) hafta, kontrol grubunun ise 38^{4/7}(37^{4/7} – 41^{1/7}) hafta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p= 0,002). Hastaların doğum yaptıkları haftaya göre dağılımları Tablo-15'de verilmiştir.

Bebeklerin doğum ağırlıklarına bakıldığında, iki hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamakla beraber EDT grubunda ortalama 2950 gr, kontrol grubunda ise 3000 gr idi ($p= 0,69$). Bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımları Tablo-17’de verilmiştir.

Tablo-15: Hastaların doğum haftaları, serviks uzunlukları, kontraksiyon sıklığı, kontraksiyon şiddeti ve bebeklerin doğum ağırlıklarının dağılımı.

	Kontrol n (min-max)	EDT n (min-max)	P değeri
Serviks Uzunluğu (mm)	37 (33 – 44)	25 (7 – 30)	*0.001
Kontraksiyon Sıklığı (dk)	0 (0)	4 (1 – 10)	*0.001
Kontraksiyon Şiddeti (MVU)	0 (0)	15 (10 – 25)	*0.001
Doğum Ağırlığı (gr)	3000(1700 - 4150)	2950(930 – 4300)	0.693
Doğum Zamanı (gh ^{gün})	38 ^{4/7} (37 ^{4/7} – 41 ^{1/7})	36 ^{2/7} (28 – 40 ^{5/7})	*0.002

* $p < 0.05$, mm: milimetre, dk: dakika, gr: gram, gh^{gün}:gebelik haftası, MVU: Montevideo units.

Tablo-16: Hastaların doğum zamanının gebelik haftalarına göre dağılımı.

Doğum Zamanı	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
24 – 28 gh	0 (0)	1 (3.2)	1(1.3)
28 – 32 gh	0 (0)	4 (12.9)	4(5.3)
> 32 gh	44 (100)	26 (83.8)	70 (93.3)

gh:gebelik haftası

Tablo-17: Bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımları.

Doğum Ağırlığı	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
< 1000	0 (0)	1 (3.2)	1 (1.3)
1000 - 2500	8 (18.1)	10 (32.3)	18 (24.0)
> 2500	36 (81.8)	20 (64.5)	56 (74.6)

Kontrol grubunda hiçbir hastanın servikal dilatasyon ve efasmanı yok iken yine benzer şekilde EDT grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun servikal dilatasyon ve efasmanı yoktu (Tablo-18).

Servikal dilatasyon ve efasman ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p= 0.854, p= 0.852).

Tablo-18: Hastaların başvuru anındaki servikal değişikliklerinin dağılımı.

		Kontrol n=44(%)	EDT n=31(%)	Toplam n=75(%)
Dilatasyon	Yok	44 (100)	20 (64.5)	64 (85.3)
	1 cm	0 (0)	8 (25.8)	8 (10.7)
	2 cm	0 (0)	3 (9.7)	3 (4.0)
Efasman	Yok	44 (100)	22 (71.0)	66 (88.0)
	10%	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20%	0 (0)	3 (9.7)	3 (4.0)
	30%	0 (0)	1 (3.2)	1 (1.3)
	40%	0 (0)	1 (3.2)	1 (1.3)
	50%	0 (0)	4 (12.9)	4 (5.3)

Amnios mayi, EDT grubundaki hastaların %93.5'inde ve kontrol grubundaki hastaların %77.2'sinde normal sınırlarda iken her iki grupta da erken doğum için risk faktörü olan polihidramnios durumu yoktu (Tablo-19).

EDT grubunda 18 hasta vajinal yolla 13 hasta da C/S ile doğum yapmıştı. Kontrol grubunda ise hastaların 21'i vajinal yolla 23'ü ise C/S ile doğum yapmıştı. Her iki grup doğum şekli açısından benzerlik gösteriyordu (p= 0.517).

Tablo-19: Amnios Fluid İndeks dağılımları.

Amnios Fluid İndeks	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
Anhidramnios	2 (4.5)	0 (0)	2 (2.7)
Oligohidramnios	8 (18.2)	2 (6.5)	10 (13.3)
Normal	34 (77.2)	29 (93.5)	63 (84.0)
Polihidramnios	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tablo-20: Hastalara yapılan Cesarian Sectio (C/S) endikasyonlarının dağılımı.

C/S Endikasyonu	Kontrol n=44 (%)	EDT n=31 (%)	Toplam n=75 (%)
Eski C/S	12 (27.2)	3 (9.6)	15 (20)
Malprezentasyon	2 (4.5)	5 (16.1)	7 (9.3)
AFD	5 (11.3)	2 (6.4)	7 (9.3)
İlerlemeyen Eylem	2 (4.5)	2 (6.4)	4 (5.3)
Diğer	1 (2.2)	1 (3.2)	2 (2.6)

EDT grubunda hastaların normal doğum yapanların 13'ü primipar, 5'i multipar iken kontrol grubunda ise hastaların 10'u primipar ve 11'i de multipardı. Tablo-20'de her iki hasta grubunda yapılan C/S endikasyonlarının dağılımı belirtilmiştir.

EDT grubunda hastaların %74.2'sinde, kontrol grubunda %77.3'ünde değişik oranlarda bakteriüri mevcuttu (Tablo-21). Bakteriüri açısından 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.578$).

Piyüri açısından bakıldığında EDT grubunda %58.1, kontrol grubunda %65.9 hastada piyüri vardı ve iki grubun piyüri oranları benzer idi ($p= 0.653$), (Tablo-21).

EDT grubunda piyürisi olmayan hastalar ortalama 37. gebelik haftasında, olanlar ise 36. gebelik haftasında doğurmuştu ve istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p= 0.0514$).

EDT grubunda piyürisi olan hastaların ortalama serviks uzunluğunun, piyürisi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede kısa olduğu saptandı ($p= 0.034$)

Tablo-21: Hasta gruplarında bakteriüri ve piyüri dağılımları.

		Kontrol n=44(%)	EDT n=31(%)	Toplam n=75 (%)
Bakteriüri	Negatif	10 (22.7)	8 (25.8)	18 (24.0)
	Az	8 (18.2)	8 (25.8)	16 (21.3)
	Orta	13 (29.5)	10 (32.3)	23 (30.7)
	Çok	13 (29.5)	5 (16.1)	18 (24.0)
Piyüri	Yok	15 (34.1)	13 (41.9)	28 (37.3)
	Var	29 (65.9)	18 (58.1)	47 (62.7)

EDT grubunda 22 hastaya piyüri veya bakteriüri nedeni ile antibiyoterapi ve antiseptik tedavi başlanmıştı. Bu tedavi ya ampicillin yada sefuroksim aksetil ile beraber fosfomisin gibi bir antiseptik kombinasyonu şeklindeydi. Geri kalan 9 hastaya herhangi bir tedavi verilmemişti. Ayrıca EDT grubunda bakteriürisi olan (az, orta, çok) ve olmayan hastaların doğum zamanı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,831$).

İki hasta grubunda da servikal yetmezlik öyküsü yoktu. Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde EDT veya preterm eylem öyküsü yok iken EDT grubunda ise 2 hastanın obstetrik anamnezlerinde EDT öyküsü vardı. Bunlardan ilki, önceki gebeliğinin 26. haftasında EDT tanısı konulmuş ve hastanede 2 gün yatırılarak tokoliz başlanmıştı. Daha sonrasında oral bir tokolitik ajan ile ayaktan takip edilmiş ve miadında doğum yapmıştı. İkincisi ise gebeliğinin 25. haftasında tokolize cevap vermeyen kontraksiyonları başlamış ve preterm eylemle sonuçlanmıştı. EDT grubundaki EDT öyküsü olan hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0.168$). EDT grubunda 1 hastanın da 23. gebelik haftasında preterm eylem öyküsü vardı. EDT grubundaki 31 hastanın 21'ine tokoliz başlanmış 10'una ise herhangi bir tokolitik tedavi başlanmamış İV hidrasyon ve yatak istirahati sonrasında kontraksiyonları gerilemiş ancak serviks uzunlukları değişmemişti. Tokoliz başlananların sayısı başlanmayanlara göre anlamlı derecede fazla idi ($p= 0.001$).

Tokolitik olarak 17 hastaya nifedipin, 2 hastaya nifedipin + ritodrin, 1 hastaya nifedipin + hidrokspirogesteron kaproat, 1 hastaya da nifedipin + indometazin verilmişti. Tokoliz başlananların ortalama doğum zamanı 37 hafta iken başlanmayanların ise 36 hafta olup istatistiksel olarak benzerdi ($p= 0.546$). Ayrıca tokoliz süresi ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p= 585$). Yine yatış süresi ile doğum zamanı arasında bir ilişki yoktu ($p= 0.778$).

EDT grubunda ortalama plazma dekorin düzeyi 2973.4 pg/dl olup ortalama plazma dekorin düzeyi 4021.2 pg/dl olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p= 0.014$). İki grubun plazma dekorin düzeyi ile BMI arasında herhangi bir korelasyon yoktu ($p= 0.570$, $p= 0.061$).

Tablo-22: Hasta gruplarının ortalama plazma dekorin düzeyleri.

	Kontrol(n=44)	EDT(n=31)	P değeri
Ortalama Plazma Dekorin Düzeyi (pg/dl)	4021.2	2973.4	0.014*

* $p<0.05$

İki grupta da plazma örneklerinin alınma haftası ile plazma dekorin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p= 0.269$, $p= 0739$).

EDT grubunda serviksin dilatasyonu, efasmanı ve uzunluğu ile plazma dekorin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p= 0.515$, $p= 0.691$, $p= 0.957$). Yine aynı grupta kontraksiyon sıklığı ve şiddeti ile plazma dekorin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p= 0.366$, $p= 0.814$). Aynı şekilde plazma dekorin düzeyleri ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p= 0.759$)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımıyla erken doğum, yenidoğanın kilosu ne olursa olsun, doğumun 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesidir. Erken doğum eylemi ise 20 - 37. gebelik haftaları arasında servikte silinme ve dilatasyona neden olacak etkinlikte sık ve güçlü uterus kasılmalarının olmasıdır. Erken doğum eylemi olgularının yaklaşık yarısı erken doğumla sonuçlanmaktadır. Erken doğumlar tüm doğumların %6-10'unu oluşturmaktadır ve neonatal mortalitenin 2/3'ünden sorumludur (2).

Erken doğum insidansı giderek artmakta ve neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Her ne kadar 37 haftadan küçük tüm doğumlar erken doğum olarak adlandırılrsa da en çok sekel ve ölüm 34. haftadan önce doğan yenidoğanlarda görülmektedir. Bu nedenle preterm doğumlar gebelik haftasına göre de gruplandırılır. 28 haftadan küçük olması aşırı prematürite, 28 - 31 haftalar arası ağır prematürite, 32 - 33 haftalarda olması orta prematürite, 34 - 36 haftalarda ise geç prematürite veya terme yakın olarak sınıflandırılabilir (118).

Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %83'ünün 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklere ait olduğu görülmektedir (7, 8).

Normal doğumu başlatan mekanizmalar gibi, erken doğumun patogenezi de tam bilinmemektedir. Genetik, patofizyolojik, çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı karmaşık multifaktöriyel bir olay olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon, uterus gerginliği ve vasküler bozuklukların erken doğumla sonuçlanması nedeniyle 'Erken Doğum Sendromu' olarak adlandırılması önerilmiştir (119). Multifaktöriyel etyolojisinden dolayı erken doğum riski olan kadınları belirlemek zordur.

Erken doğum birçok vakada enfeksiyonla ilgili patolojik bir süreç iken, normalde termde olması gereken fizyolojik sürecin erken aktivasyonu ile de olabilir. Önceden preterm doğum yapmış olmak, sigara, periodontal hastalık, vücut kitle indeksinin düşük olması erken doğum için risk faktörleridir. İkinci trimesterde servikal uzunluğun kısalmış olması ve servikovajinal sıvıda fetal

fibronektin seviyesinin artması erken doğum tahmininde güvenilir yöntemlerdir.

Erken doğum küçümsenemeyecek bir sıklıkta görülmesi ve ciddi problemler yaratan sonuçları nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Tarama ile erken aşamada saptanıp tedavisi başlatılırsa, tedavinin faydası artar ve erken doğumların ekonomik yükü azalır. Erken doğum bu özellikleri ile Dünya Sağlık Örgütü'nün tarama kriterlerini karşılamaktadır ancak henüz erken doğumun mekanizması tam anlaşılamamıştır ve bu nedenle uluslararası kabul görmüş etkin bir tedavisi yoktur. Klasik tarama yöntemleri temel olarak gebenin önceki obstetrik öyküsüne dayanmaktaydı. Gebenin demografik özelliklerindeki risk faktörleri üzerinden erken doğum tahmin edilmeye çalışılırdı (120).

Ancak bu yöntemle taramanın sensitivitesi ve spesivitesi düşüktür ayrıca erken doğumların yaklaşık yarısı ilk gebelikte ve bilinen risk faktörü olmayan gebelerde olmaktadır. Bu nedenle risk skorlama sistemi günümüzde tercih edilmemektedir.

Geçmişte uterin kasılmaların sıklığı ile erken doğum arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış, evde uterin aktivite ölçümü yapan sistemler kullanılmıştır. Uterin kasılmaların doğuran hastalardaki sıklığı çok değişkenlik göstermektedir, ayrıca kasılmaları olan hastaların da bazıları doğurmamaktadır (121). Uterin kasılma takibi günümüzde erken doğum tahmini amacıyla kullanılmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise kontraksiyon sıklığı veya şiddeti ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştı. Benzer şekilde servikal dilatasyon ve efasman ile doğum zamanı arasında bir ilişki yoktu.

Transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi objektif ve invazif olmayan bir yöntemdir. Serviksdeki hunileşme veya membran protrüzyonu gibi anatomik değişiklikleri gösterir. Eksternal os henüz kapalı iken internal osdaki açılmayı gösterir yani serviksin dinamik fonksiyonunu gösterir (119).

Servikal uzunluk ölçümleri özellikle düşük riskli grupta erken doğum öngörüsünde yetersiz bulunmuştur. Bu grupta biyokimyasal belirteçlerle

kombine edilerek tahmin gücü artırılmıştır. Preterm Prediction Study'de erken doğum öyküsü olan gebelerde, servikal uzunluk <25 mm ve vajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifse 32. haftadan önce doğum ihtimali % 50 olarak bildirilmiştir (122).

Öcal ve ark.'nın (123) yaptığı bir çalışmada servikal uzunluk <15 mm iken 32. haftadan önce doğum riski % 50 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise serviks uzunluğu ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

Transvajinal ultrasonografi ile serviksin değerlendirilmesi erken doğum tahmininde önemli bir belirteçdir. Serviksin asendan enfeksiyonlara karşı mekanik ve immünolojik bir bariyer oluşundan daha önce söz etmiştik. Servikal bariyerde defekt oluşması asendan enfeksiyonun intrauterin ortama ulaşmasına, inflamasyonun başlamasına, serviksin olgunlaşmasına ve uterin kasılmaların başlamasına, membran rüptürüne neden olabilmektedir. Bu durumda membranların açığa çıkması servikal uzunluktan daha ciddi bir risk faktörü olabilmektedir. Servikal os kapalı olduğu sürece 10 mm'den kısa serviks uzunluğunun bile terme ulaşabilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (124). Nitekim bizim çalışmamızda da membran rüptürü olmaksızın serviksi kısa olan hastaların % 45.1'i 37. hafta ve üzerinde doğum yapmıştı.

Erken doğum her gebelikte olabilir, ancak bazı kadınlar diğerlerinden daha yatkındırlar. Göksever ve ark. (125) erken doğumlarda epidemiyolojik risk faktörlerini belirledikleri araştırmalarında çoğul gebelik en önemli risk faktörü olarak bildirilmekte bunu o gebelikte maternal ve fetal kilo alımı, gebelik komplikasyonlarının eşlik etmesi, anormal fetal prezentasyon ve anne yaşı izlemektedir. Erken doğum riskini artıran bazı demografik özellikler vardır. En önemli risk faktörü annenin önceki gebeliğinde erken doğum olmasıdır. Bu da riski 2,5 kat artırmaktadır (126).

İlk gebelikleri preterm doğum ile sonuçlanmış kadınlarda tekrarlayan preterm doğum riski, ilk doğumlarını normal zamanında gerçekleştirmiş kadınlara oranla 3 kat artmıştır. Çarpıcı şekilde, ilk 2 bebeklerini preterm olarak dünyaya getiren kadınların neredeyse üçte biri, üçüncü gebeliklerinde de preterm doğum yapmışlardır (2). Bizim çalışmamızda ise EDT grubunda 1

hastada preterm doğum, 2 hastada ise EDT anamnezi vardı. Ancak bu sayılar istatistiksel analiz yapmak için az idi.

Lockwood ve ark.'nın (33) çalışmasına göre sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda ortalama aylık gelir ile doğum zamanı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştı.

Gebelikte tedavi edilmeyen bakteriüri akut pyelonefrit nedenlerinin %25'ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise preterm doğum eylemi, böbrek yetmezliği, sepsis gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle dikkatli bir şekilde izlenmeli ve tedavi edilmelidir (59). Bizim çalışmamızda EDT grubunda hastaların %74.2'sinde bakteriüri vardı. Ancak bakteriürisi olan (az, orta, çok) ve olmayan hastaların doğum zamanı arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştı. EDT grubunun %58.1'inde ise piyüri vardı. Çalışmamızın dikkat çekici bir noktası da piyürisi olanların, olmayanlara göre ortalama serviks uzunluğu, istatistiksel açıdan anlamlı derecede kısalmış iken piyürisi olmayan hastalar ortalama 37. gebelik haftasında, olanlar ise 36. gebelik haftasında doğurmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı.

Yatak istirahati gerek preterm eylemden korunmada gerekse de erken doğum tehdidi bulunan olgular için obstetrisyenlerin sıklıkla önerdiği yöntemlerden birisidir. Bu yönteminin etkinliği konusunda tekiz gebeliklerde yapılmış prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda yararının olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle gebeliklerde fiziksel aktivitenin azaltılmasının preterm eylem için riski azalttığı sanılsa da bunu destekleyen bilimsel veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla preterm eylem tedavisinin bir komponenti olarak yatak istirahatinin sayılması tartışmalıdır (106). Bizim çalışmamızda da buna benzer bir sonuç olarak yatış süresi ile doğum zamanı arasında bir korelasyon yoktu.

Sık uygulanan diğer bir tedavi yöntemi de sedasyon ve İV hidrasyondur. Son çalışmalarda her ne kadar sedasyon ve hidrasyon tedavisinin yararı olduğu kanıtlanamamış ise de belirgin anksiyeteyi azaltması ve gerçek erken doğum eylemi ile gerçek olmayan doğum eylemini birbirinden ayırt

edebilmesi açısından yarar sağladığı düşünülmektedir (53, 58). Bizim çalışmamızda ise EDT tanısı konulan hastaların %32.2'sinde İV hidrasyon sonrası serviks uzunluğu değişmezken kontraksiyonlarda gerileme olmuştu.

Tokoliz uygulaması halen tartışmalı bir konu olmakla beraber birçok çalışmada anlamlı bir etkinliği olmadığı ancak fetal akciğer matürasyonu ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazanma amaçlı başlanması önerilmektedir (11, 110). Nitekim bizim çalışmamızda da EDT grubunda, tokoliz başlananlar ve başlanmayanların ortalama doğum zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca tokoliz süresi ile doğum zamanı arasında da bir korelasyon saptanmamıştı.

Dekorinin plazma düzeyi ile ilgili literatürde obstetrik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamız dekorinin plazma düzeyi ile ilgili ilk obstetrik çalışmasıdır. Mevcut plazma veya serum çalışmaları arterioskleroz, iskemik stroke, diabetes mellitus, diabetik nefropati gibi hastalıkların incelendiği kardiyoloji, nöroloji, endokrinoloji ve nefroloji çalışmalarıdır (127, 128, 129, 130). Örneğin 2012 yılında Xu ve ark.'nın (127) 10172 hastada yaptığı bir çalışmada plazma dekorin düzeyinin 8500 pg/ml nin altında olmasının iskemik stroke riskini 4.8 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Dekorin ile ilgili obstetrik alanında çok az sayıda çalışma vardır. Bunların da hemen hepsi myometrium, amnion sıvısı veya servikal stroma örnekleri kullanılarak yapılan histoloji ve genetik temelli çalışmalardır.

Ogita ve ark.'nın (131) yaptığı bir genetik çalışmada, koriodesidual membranlarda dekorin mRNA ekspresyonu oranları değerlendirilmiş ve doğum sırasında arttığı görülmüştür. Bu artışın da uterusun, doğuma hazırlık aşamalarının bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır.

Hielm ve ark.'nın (132) yaptığı, gebe olmayan 6, termde olan 10 ve aktif doğum eyleminde olan 10 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise gebelik boyunca terme doğru heparan sülfat proteoglikanının %46 oranında arttığı, dekorin ve biglikan gibi proteoglikanların düzeylerinin %40 oranında azaldığını gösterilmiştir. Buna dayanarak bahsi geçen değişimlerin doğum

süresince normal myometrial kontraksiyonların olması için gerekli olduğu hipotezini ortaya atmışlardır.

Mainert ve ark.'nın (133) yaptığı bir çalışmada servikal değişikliklerin olmadığı, doğum travayının başlamadığı, elektif sezeryan yapılacak 9 hastanın ve miadında vajinal yolla doğuran 11 hastanın amnion membranlarında histolojik yöntemlerle dekorin düzeyleri karşılaştırılmış ve doğum travayı yaşayan hastalarda (n:11) düşük seviyelerde saptanmıştır. Bunun da doğum öncesi gerçekleşen biyokimyasal değişikliklerle karakterize matürasyon sürecinin fizyolojik bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır.

Leppert ve ark.'nın (134) gebe farelerde yaptıkları bir çalışmada 5, 11, 18 ve 21. günlerde -farelerin gebelik süresi 21 gün- servikal stroma örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle subepitelyal tabakada dekorin ekspresyon oranları incelenmiş ve terme yaklaştıkça dekorin düzeyinin progresiv olarak arttığı görülmüştür. Dekorinin bu progresiv artışının servikal sağlamlığı azalttığını ileri sürmüşlerdir

Obstetrik ve non-obstetrik çalışmalar değerlendirildiğinde dekorin düzeyleri amnios mayi, myometrium ve servikal stroma gibi dokularda çok düşük iken plazmada bunlara oranla yüksek saptanmıştır. Ancak plazma düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda insanlar için ortalama değerler değişkenlik göstermektedir. Bunun da olası nedeni çalışmaların farklı metodolojilerle yapılmış olmasıdır. Yani dekorin düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçülürken hazırlık aşamasında plazmalar için farklı dilüsyonlar kullanılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda, EDT grubunda ortalama plazma dekorin düzeyi 2973.4 pg/dl iken kontrol grubunda 4021.2 pg/dl idi. İki grubun da plazma dekorin düzeyi ile BMI arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

Çalışmamızın EDT grubunda ortalama plazma dekorin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştı ve iki grupta da plazma düzeyleri ile gebelik haftası arasında bir ilişki bulunmamıştı.

EDT tanılı hastalarda plazma dekorin düzeyleri ile servikal dilatasyon, efasman ve uzunluk arasında herhangi bir ilişki tespit edilmezken benzer şekilde kontraksiyon sıklığı ve şiddeti ile de bir korelasyon

saptanmamıştı. Yine aynı hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha erken haftalarda doğurduğu halde plazma dekorin düzeyleri ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştı.

Sonuç olarak; uterus serviksinde, doğumun başlangıcından önce başlayan biyokimyasal değişiklikler olduğu bilinmektedir. Serviksin olgunlaşma sürecinde kollajen ve konnektif dokudaki değişiklikler görülmektedir. Olgunlaşma ile birlikte kollajen ve protein konsantrasyonları azalırken servikal esneklik artarmaktadır (73, 74).

Servikal olgunlaşmada kollajen fraksiyonunda progresif azalma görülürken, çeşitli glikozaminoglikanların ve proteoglikanların miktarında da değişiklikler meydana gelmektedir (75). Glikozaminoglikanların artışı uterus kontraksiyonlarını etkilemeden servikal yumuşamaya neden olmaktadır (74). Servikte doğum öncesi bu değişikliklerin olduğu biliniyor iken plazmada bu proteoglikanların düzeylerindeki değişiklikler ile ilgili literatürde çok fazla veri yoktur. Bu çalışmamızda proteoglikan ailesinden dekorinin erken doğum tehditi ve doğum eylemi ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. EDT tanısı konulan hastalarda plazma dekorin düzeyleri düşük saptanırken bu düzeyler ile doğum zamanı arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Buna dayanarak plazma dekorin düzeyinin azalmasının erken doğum riskini artırdığı ancak doğum zamanını öngöremediği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 4th edition. NewYork: 1997.100-7.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. Texas: McGraw-Hill; 2001. 689-727
3. Kişnişci H, Üstay K, Eflatun G. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.edition. Ankara: Güneş Yayınevi; 1996. 1465-80.
4. Creasy RK et al. Preterm labor and delivery. Maternal fetal medicine 3rd edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1994: 494-520.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin No:206, June 1995.
6. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl J Med 1998;339:1434-9.
7. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Davis RO, Corliss DK, Andrews JB. A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality. Am J Obstet Gynecol 1993;168:78-82.
8. Kesim M, Karlık İ, Yalçın A, Çalışkan K. Kliniğimizdeki perinatal mortalite oranlarının değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 1996; 4: 88-93.
9. Wright L, Vohr BR, Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology. Avery's Diseases Of The Newborn. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1-8.
10. Gelişen O, Beksaç MS, Demir N, Koç A. Erken doğum. Maternal-fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network; 2001. 1149-55.
11. Mauricie K. Managment of preterm labor and delivery. Clin Obstet Gynecol 1986;29:230-7.
12. Panter K, Tan B, Hannah M. Indomethacin vs mimetics for the tocolysis of preterm labor: A meta-analysis of RCTs. Am J Obstet Gynecol 1996;174:466-73.
13. Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;173:590-7.
14. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births, Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol 1998;178:562-9.
15. Timor IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a snapshot saggital view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol 1996;174:990-5.
16. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. Temel kadın hastalıkları ve doğum. 2. Edition. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1465-80.
17. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990;163:859-67.

18. Gomez R, Galasso M, Romero R. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:956-63.
19. Lozzo RV, Murdoch AD. Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function. *FASEB J* 1996;10:598-614.
20. Lozzo RV, Schaefer L. Proteoglycans in health and disease: novel regulatory signaling mechanisms evoked by the small leucine-rich proteoglycans. *FEBS J* 2010;277:3864-75.
21. Keene DR, San Antonio JD, Mayne R, McQuillan DJ, Sarris G. Decorin binds near the C terminus of type I collagen. *J Biol Chem* 2000;275:21801-4.
22. Rajas F, Wood E, Blakemore K. Gebelik öncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirme. *John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı*. 3rd edition. Maryland: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. 58-77.
23. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1203-7.
24. Rush RW, Keirse MJ, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudenell JM. Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. *Br Med J* 1976;2:965-70.
25. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1629-41.
26. Neyzi O, Ertuğrul T. Preterm Doğanlar ve İntrauterin Büyüme Geriliği. *Pediatrici*. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. 368-84.
27. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997;86:503-11.
28. Foix-L'Helias L, Ancel PY, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparisons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:55-65.
29. Kesim MD, Erdemir M, Kaya İ. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal-perinatal morbidite ve mortalite. *Perinatoloji Dergisi* 2001;9:116-20.
30. Lumley J. Epidemiology of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1993;7:477-98.
31. Sezer H, Özden S, Bozdağ H, Dayıcioğlu V. Gebeliğin üçüncü trimesterinde düşük hemoglobin düzeyinin preterm doğum oranı ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerine etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2002;33:7-10.
32. Parsons MT, Spellacy WN. Erken doğum eylemi. *Danforth's obstetrik ve jinekoloji*. 7th edition. İstanbul. JB Lippincott Company: 1997. 289-304.
33. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:675-81.

34. Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O. Risks factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:123-130.
35. Marti-Carvajal A, Pena MG, Comunian CG. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2004;54:45-9.
36. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:402-8.
37. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160:886-92.
38. Holzmann C, Paneth N, Little R, Pinto MJ. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. *Pediatrics* 1995;95:66-73.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:911-15.
40. Kesim MD. Sigara ve gebelik. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2004;38: 7-14.
41. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the epigage study. *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:258-65.
42. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 2003;68:2274-80.
43. Kyrklund NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risk related to gestational age and on set of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1051-55.
44. Dayan J, Creveuil C, Helicovie ZM. Role of anxiety and depression in the on set of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002;155:293-301.
45. Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematurite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1993;7:111-13.
46. Stevens Simon C, Barrett J, McGregor JA. Short cervix: a cause of preterm delivery in young adolescents ? *J Matern Fetal Med* 2000;9:342-47.
47. Hoffman JD, Ward K. Genetics factors in preterm delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:203-8.
48. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacteriel vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N England J Med* 1995;333:1737-42.
49. Mc Donald HM, O'loghlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;9:190-7.
50. Gyr TN, Malek A, Mathez LF, et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by E.Coli in vitro . *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:223-30.
51. Watts DH, Krohn MA, Hillier SI. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-8.
52. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997;69:756-62.

53. Uludoğan M, Kuyumcuoğlu U, Görgeç H. Preterm doğum eyleminde intraamniotik enfeksiyon ve amniotik sıvıda glukoz düzeyleri. *Perinataloji Dergisi* 1995;3:59-65.
54. Elder HA, Santamarina BA, Smith S. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: The effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441-48.
55. Kass EH, McCormack WM, Lin JS. Genital mycoplasmas as a cause of excess premature delivery. *Trans Assoc Am Physicians* 1981;94:261-69.
56. Russel P. Inflammatory lesions of the human placenta: Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diag Gynecol Obstet* 1979;1:127-34.
57. Schwarz BE, Schultz FM, MacDonald PC. Initiation of human parturition: Demonstration of phospholipase A2 in the lysosomes of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:1089-96.
58. Bejar R, Curbelo V, Davis C. Premature labor. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981;57:479-85.
59. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:581-91.
60. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal infection and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24:353-60.
61. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338:663-70.
62. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1996;87:656-65.
63. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1985-93.
64. Papiernik E. Le coefficient de risque d'accouchement premature. *Presse Med* 1969;77:793-801.
65. Holbrook RH, Laros RK, Creasy RH. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 1989;6:62-69.
66. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-700.
67. Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, Corwin MJ. Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1744-51.
68. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:267-79.
69. Cunningham G, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Physiology of pregnancy. *Williams Obstetrics*. 21th edition. Texas: McGraw-Hill; 2001. 66-83.
70. Miramoto T, Arai K, Hirakawa S, Nagai Y. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant state. *Am J Obstet Gynecol* 1982;156:138-44.
71. Goliehowski AM, King SR, Mescaro K. Pregnancy-related changes in rat cervical glycosaminoglycans. *Biochem J* 1980;192:1-8.

- 72.** Leppert PC, Cerrata CM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:219-24.
- 73.** Zanini A, Ghidini A, Morchi S, Beretta E, Cartinovic I, Bottino S. Pre-induction cervical ripening with prostaglandin E2 gel: intracervical versus intravaginal route. *Obstet Gynecol* 1990;76:681-83.
- 74.** Norman M, Efran G, Malmström A. Prostaglandin E2 induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. *Obstet Gynecol* 1993;82:1013-20.
- 75.** Karaman AŞ, Uran B, Eler A, Vural AH. Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonic NaCl solüsyonu ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışma. *Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi* 1992;6:148-53.
- 76.** Rath W, Osmer R, Gril BCA, Stohlsatz HW, Szewereny M, Kohn W. Biochemical changes in hormon cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2 Prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1993;45:375-84.
- 77.** Magann EF, Perry KG, Dockery JR, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Cervical ripening before medical induction of labor: A comparison of prostaglandin E2 estradiol, and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 1702-8.
- 78.** Rayborn WF, Wagner RJ, Barrs VA, et al. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor of term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374-9.
- 79.** Iams JD. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:675-87.
- 80.** Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1986;67:238-45.
- 81.** Stubbs TM, Van Dorsten JP, Clinton MM. The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and changes overtime. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:829-37.
- 82.** Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;68:434-41.
- 83.** Buekens P, Alexander S, Boutsen M. Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994;344:841-48.
- 84.** Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:16-23.
- 85.** Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-75.
- 86.** Goodwin TM, Jackson GM, McGregor JA, Lachelin GC, Artal R, Dullien V. Increased incidence of preterm labor and preterm delivery associated with increased salivary estriol level. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:326-34.
- 87.** Goodwin TM. A role of estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:208-17.

88. Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003; 34:13-16.
89. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991;325:669-74.
90. Di-Stefano L, Carta G, Di Paolantonio L. Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. Clin Exp Obstet Gynecol 1999;26: 187-9.
91. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1480-83.
92. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1146-51.
93. Closset E, Dufour P, Coeugnet C. The Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery. Gynecol Obstet Fertil 2001;29:808-13.
94. Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales .Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;173:590-7.
95. Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2004;191:235-40.
96. Thorp JM, Lukes AG. Predictors of positivity for cervico-fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1997;176:639-641.
97. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD. Regulation of fetal fibronectin production in human amnion cells. J Soc Gynecol Investig 1996;3:85-8.
98. Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. Obstet Gynecol 1984;63:515-9.
99. Illsley R, Thompson R. Social characteristics identifying women at risk for premature delivery. Am J Obstet Gynecol 1996;174:391-98.
100. Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1987;157:753-7
101. Altınok T, Aksu MF, Atasu T. Doğumun başlamasında anne progesteron, 17,β-östradiol ve kortizon düzeylerinin etkinliği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1983;14:339-44.
102. Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1986;154:44-51.
103. Iams JD, Paraskos J, Landon MB. Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol 1994;84:40-46.

- 104.** Perry KG, Martin RW, Blake PC, Roberts WE, Martin JN. Maternal outcome associated with adult respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:391-8.
- 105.** American College of Obstetrics and Gynecologist. Tocolysis Criteria. *Technical Bulletin* 1998:34.
- 106.** Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37.
- 107.** Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, 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;182:1089-96.
- 108.** Guinn DA, Goepfert AR, Owen J. Management options in women with preterm uterine contractions. A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:814-21.
- 109.** Helfgott AW, Willis DC, Blanco JD. Is hydration and sedation beneficial in the treatment of threatened premature labor? A preliminary report. *J Maternal Fetal Med* 1994;3:37-44.
- 110.** Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.
- 111.** Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004352.
- 112.** Güleş NC, Çaylarbaşı B, Oral Ö, Tuğrul S. Erken doğum tehdidi olgularında ritodrin ile idame oral tokolitik tedavinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2002;33:2:12-16.
- 113.** Macones GA, Parry S, Elkousy M. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis. preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1504-8.
- 114.** American College of Obstetricians and Gynecologist Committee Opinion. Use of the progesteron to reduce preterm birth. *Int J Gynecol Obstet* 2004;84:93-94.
- 115.** Sawaya GF, Robertson PA. Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:512-9.
- 116.** Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M. Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med* 2001;46:1031-9.
- 117.** Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:913-9.
- 118.** Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- 119.** Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- 120.** Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-5.

- 121.** Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002;346:250-5.
- 122.** Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88:233-8.
- 123.** Öcal P, Şal V, Çepni İ, Raşhidova M, Erkan S, Günalp O. Evaluation of risk factors for preterm labour. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2008;18:161-6.
- 124.** Groom KM, Shennan AH, Bennett PR. Ultrasound-indicated cervical cerclage: outcome depends on preoperative cervical length and presence of visible membranes at time of cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:445-9.
- 125.** Göksever H, Kılıç B, Erata Y. Epidemiologic factors in preterm birth. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:294-305.
- 126.** Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:643-50.
- 127.** Xu YZ, Zhao KJ, Yang ZG, et al. Decreased plasma decorin levels following acute ischemic stroke: correlation with MMP-2 and differential expression in TOAST subtypes. *Mol Med Report* 2012;6:1319-24.
- 128.** Xu YZ, Yang ZG, Zhang YH, Zhang YW, Hong B, Liu JM. Dynamic reduction of plasma decorin following ischemic stroke: a pilot study. *Neurochem Res* 2012;37:1843-8.
- 129.** Bolton K, Segal D, McMillan J, et al. Decorin is a secreted protein associated with obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes* 2008;32:1113-21.
- 130.** Williams KJ, Qiu G, Usui HK, et al. Decorin deficiency enhances progressive nephropathy in diabetic mice. *Am J Pathol* 2007;171:1441-50.
- 131.** Ogita K, Kimura T, Nakamura H, et al. Differential expression and localization of decorin in human chorionic membrane during preterm and term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;51:204-10.
- 132.** Hjelm AM, Barchan K, Malmström A, Ekman-Ordeberg GE. Changes of the uterine proteoglycan distribution at term pregnancy and during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:146-51.
- 133.** Meinert M, Malmström A, Tufvesson E, et al. Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta* 2007;28:482-6.
- 134.** Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA, Fisher J. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:805-11.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, beni yönlendiren, tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.Mehpare TÜFEKÇİ'ye, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ, Prof.Dr.Candan CENGİZ, Prof.Dr.Gürkan UNCU, Prof.Dr.Hakan OZAN, Prof.Dr.Ahmet ESMER, Prof.Dr.Osman DEVELİOĞLU, Prof.Dr.Tufan BİLGİN, Prof.Dr.Yalçın KİMYA, Doç.Dr.Kemal Özerkan, Doç.Dr.Bariş ATA'ya, değerli uzmanlarım Uzm.Dr.Aral ATALAY ve Uzm.Dr.Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilimdalı'ndan sayın Prof.Dr.H.Barbaros ORAL'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Uzm.Dr.Güven ÖZKAYA'ya, yine rotasyonlarım sırasında çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hemşirelerine, çalışanlarına ve her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Turan ÖZMEN

Bursa - 2012

ÖZGEÇMİŞ

10 Mart 1983 tarihinde Şırnak'ın Cizre ilçesinde doğdum. 1989 - 1994 yılları arasında ilkokulu Cizre Artukoğlu İlkokulu'nda okuduktan sonra 1994 - 1997 yılları arasında ortaöğrenimimi Cizre Menderes İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi 1997 - 2000 yılları arasında Cizre Lisesi'nde aldıktan sonra 2000 - 2006 yıllarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi aldım. 2006 yılında Cizre Verem Savaş Dispanseri'ne atandım. Burada yaklaşık 1.5 yıl çalıştıktan sonra 2007 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda beş yıllık uzmanlık eğitimimi tamamladım.