



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**İKİNCİ TRİMESTER AMNİYOTİK MAYİDE BAKILAN
IL-1, IL6, HsCRP, GLUKOZ, HÜCRE SAYIMI,
ESTROJEN/PROGESTERON ORANI VE ELEKTROLİT
PARAMETRELERİNİN PRETERM EYLEMİ
BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel KOÇYİĞİT

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**İKİNCİ TRİMESTER AMNİYOTİK MAYİDE BAKILAN
IL-1, IL6, HsCRP, GLUKOZ, HÜCRE SAYIMI,
ESTROJEN/PROGESTERON ORANI VE ELEKTROLİT
PARAMETRELERİNİN PRETERM EYLEMİ
BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel KOÇYİĞİT

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2012

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Yönetim Birimi
tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2011.04.0103.020)**

TEŞEKKÜR

Uzman olarak yetişmemde ve tez çalışmalarımda beni yardım ve önerileri ile destekleyen başta Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK olmak üzere, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Prof.Dr Tayup ŞİMŞEK, Sayın Prof.Dr. İnanç MENDİCİOĞLU, Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR ve Sayın Yrd. Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Emekli olana kadar engin tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr. Mine ÜNER'e teşekkürü borç bilirim. Kendisiyle çalışma şansına sahip olduğum Prof.Dr. Bilal TRAK'a Allah'tan rahmet diliyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve kliniğin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim sürecinde desteklerini esirgemeyen aldığım kararları sorgulamaksızın yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	<u>Sayfa</u>
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Preterm Eylem Etiyolojisi	3
2.1.1. Obstetrik faktörler	3
2.1.2. Medikal faktörler	3
2.1.3. Cerrahi faktörler	4
2.1.4. Genital sistem anomalileri	4
2.2. Erken Doğum Tehdidi Belirtileri ve Tanısı	5
2.2.1. Biyokimyasal belirleyiciler	6
2.2.2. Preterm eylemde amniosentezin yeri	9
2.3. Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Patofizyolojisi	11
2.4. Erken Doğum Tehdidinde Yönetim ve Tedavi	12
2.4.1. Başarılı tokolitik tedavinin kriterleri	13
2.4.2. Tokolizin kesin kontrendikasyonları	13
2.4.3. Tokolizin relatif kontrendikasyonları	13
2.4.4. Tedavi protokolü	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AFP	Alfa Feto Protein
ALP	Alkalen Fosfat
BPD	Bronko Pulmoner Displazi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CRH	Kortikotropin Releasing Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
E3	Estriol
FDA	Food and Drugs Administration
İL	İnterlökin
İVH	İntraventriküler Hemoraji
MHZK	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PAF	Platelet Aktivatör Faktör
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDA	Patent Duktus Arteriosus
PEMR	Prematür Erken Membran Ruptürü
POC/VOC	Potential / Voltage Operated Channels
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör / Kaşektin

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Amniosentez endikasyonlarının dağılımı	23
4.2. Gebelerin doğum yaptıkları haftalara göre dağılımı	24
4.3. Miadında doğum yapan gebeler ile erken doğum yapan gebelerdeki amnion mayi lökosit sayıları dağılımı	27

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	21
4.1. Ortalama maternal yaş ve erken doğum ilişkisi	24
4.2. Doğum haftası – Ortalama amnion mayi HsCRP ilişkisi	25
4.3. Amnion mayi ortalama glukoz seviyesi ile doğum haftası ilişkisi	25
4.4. Amnion mayi ortalama estrogen, ortalama progesteron seviyeleri ve ortalama progesteron/estrogen oranının doğum haftası ile olan ilişkisi	25
4.5. Amnion mayi ortalama IL-1 ve IL-6 seviyeleri ile doğum haftası arasındaki ilişki	26
4.6. Amnion mayisi ortalama elektrolit seviyesi ve doğum haftasının karşılaştırılması	26
4.7. Amnion mayisi median lökosit sayımı ile doğum haftasının karşılaştırılması	26

1. GİRİŞ

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Ölümcül doğumsal anomaliler dışında yenidoğan ölümlerinin %75'inden sorumludur (1,2).

Yaşayan yenidoğanlarda, prematürite serebral palsy, nörolojik disfonksiyon gibi uzun dönemli sekellere neden olabilir (3). Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7- %12'sidir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (1,4,5,6). Preterm doğum için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Perinatal ve neonatal ölümleri engelleme yanısıra prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacıyla da erken doğumun engellenmesi obstetrinin önde gelen hedeflerindendir. Preterm doğumun tedavisinde çeşitli tokolitik ilaçlar kullanılmakta ise de bu ilaçların etkinliği ve maternal, fetal yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Randomize çalışmalar tek başına tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş yaratmadığını göstermiştir (7). Bu nedenle preterm doğum eylemi başlamadan, gebeliğin erken dönemlerinde preterm doğum riski yüksek gebelerin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Preterm doğum probleminin en etkin çözümü, risk grubuna giren hastaları belirlemek ve doğru tanıyı doğru zamanda koyarak preterm eylemi önlemektir.

Preterm eylemin erken teşhisi için birçok yöntem başvurulmuştur. Son zamanlarda biyokimyasal belirteçlerin preterm eylemin erken tanısındaki etkinliği daha fazla tartışılmaktadır. Preterm eylem için en yüksek riski taşıyan hastaları tanımlayabilme potansiyeli olan bu testlerle, hastalara daha yakın gözlem ve daha iyi müdahale yapılması olasıdır. Aksine bu testlerle riski düşük bulunan hastalarda agresif tokoliz tedavisi, hastanede kalış süresinin uzaması ve ayaktan takip gereksinimi de en aza indirilebilir. Biyokimyasal belirteçlerle aynı zamanda preterm eylem riski olan asemptomatik hastalar da belirlenerek doğumun önlenmesi ve fetal maturasyonun hızlandırılması için girişimde bulunulabilir.

2. GENEL BİLGİLER

Preterm doğum eylemi, perinatal morbidite ve mortalitenin halen süregelen önemli bir nedenidir. Preterm doğum, doğum kilosundan bağımsız olarak, son adet tarihinden itibaren tamamlanmış 37 haftadan önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanır. Preterm doğum eylemi ve doğumun alt limiti iyi anlaşılamamıştır. Ancak 20. gebelik haftasından önce sonlanan gebelikler genellikle ‘düşük’ olarak adlandırıldığından, 20. gebelik haftasından sonra olanlar ‘doğum’ olarak isimlendirilmiş böylece de alt sınır 20 hafta olarak kabul edilmiştir.

Tüm gebeliklerin %7-12’sinde görülen preterm doğum eylemi insidansı ırklara göre değişmekte olup, beyaz ırkta %8.8 iken, siyah ırkta %18.9’a çıkmaktadır (8). Perinatal mortalite ve morbiditenin %75- 85’inden sorumlu olan preterm eylemin insidansı son 30 senedir azaltılamamıştır (9).

37 haftadan önceki doğumların yaklaşık %20’si maternal veya fetal endikasyonlardan (intrauterin gelişme kısıtlılığı, preeklamsi, plasenta previa, non-reaktif NST), %30’u membranların preterm prematür rüptüründen, %20-25’i intra-amniotik enfeksiyondan ve geri kalan %25-30’u spontan (nedeni açıklanamayan) gerçekleşmektedir (9).

Cooper ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 37 gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumların insidansı %9.6 olarak bulunmuş olup, bu doğumlarda görülen neonatal ölümlerin %66’sının 29 haftadan önce meydana geldiği belirtilmiştir. 30 haftadan sonra meydana gelen doğumlarda sağ kalım oranı %90’ın üzerinde olduğundan, 30-36 haftası neonatal morbidite ön plana çıkmaktadır (10).

Prematüre infantlarda görülen perinatal morbiditenin en sık nedenleri arasında; respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (İVH), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, apne, retinopati, hiperbilluribinemi ve sarılık, hipokalsemi, beslenme bozukluğu ve termal instabilite sayılabilir.

Gestasyon haftası ile ters orantılı olarak bu komplikasyonların insidansı değişmekte, gestasyon haftası arttıkça morbidite sıklığı azalmaktadır (11,12).

2.1. Preterm Eylem Etiyolojisi

Preterm doğumun etiolojisinde birçok faktör sorumlu olup bunları çeşitli gruplara ayırmak mümkündür. Maternal, fetal ve plasental faktörler olarak sınıflanabileceği gibi obstetrik, medikal ve cerrahi komplikasyonlar ile genital sistem anomalileri başlığı altında toplamak da mümkündür.

Erken doğum eylemi için predispozan faktörler aşağıda gösterilmiştir (13)

2.1.1. Obstetrik faktörler (önceki veya şimdiki gebelikte)

- Ağır hipertansiyon
- Plasentanın anatomik yerleşim anomalileri (abruptio placentae, placenta previa)
- Plasental yetmezlik
- Erken membran rüptürü
- Polihidramnios veya oligohidramnios
- Prematür veya düşük doğum ağırlıklı bebek öyküsü
- Kötü prenatal bakım (düşük sosyo-ekonomik ve kültürel durum, ağır çalışma şartları)
- Çoğul gebelik
- Gebelikler arası mesafenin kısa olması (<3ay)
- Gebelik boyunca yetersiz veya aşırı kilo alımı
- Sonlandırılmış gebelik (abortus) veya preterm doğum öyküsü (kendi isteği veya tıbbi endikasyon sonunda)
- Fetal anomali, fetal ölüm

2.1.2. Medikal faktörler

- Pulmoner veya sistemik hipertansiyon
- Renal hastalık
- Ciddi kardiyovasküler hastalık
- Kontrol altına alınmamış diabetes mellitus
- Cushing sendromu (adrenal veya pitüiter tümörler yada ACTH salgılayan bronşiyal karsinom)

- Enfeksiyon, özellikle hipertermi varlığında (piyelonefrit, pnömoni...), akut sistemik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, genital sistem enfeksiyonu (bakteriyel vajinozis, gonore..), feto-toksik enfeksiyon (toxoplazmosis, sitomegalovirüs enfeksiyonu...), maternal intraabdominal sepsis (apandisit, kolesistit...)
- Çok sigara kullanımı
- Alkolizm veya ilaç bağımlılığı
- Ağır anemi
- Malnütriye veya obezite
- Maternal travma veya yanık
- Hipertroidi
- Genç ya da ileri yaşta anne olmak

2.1.3. Cerrahi faktörler

- İntraabdominal prosedürler
- Serviks konizasyonu
- Uterus veya serviksin geçirilmiş operasyonları (ör: sezaryan, myom operasyonları, servikal konizasyon.)

2.1.4. Genital sistem anomalileri

- Uterus bikornus, subseptus veya uterus unicornus
- Konjenital servikal yetmezlik

Bu risk faktörlerinden yola çıkılarak, gebelerde muhtemel doğum tehlikesini belirlemek amacıyla puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler yüzde yüz kesinlik taşımazlar da, öykü ve fizik muayeneden elde edilen veriler ışığında, doğum hekimini uyarıcı niteliktedir. Ancak spontan erken doğumların %50'sinin belirli risk faktörü olmayan gebelerde gerçekleştiği de bilinmektedir. (14)

2.2. Erken Doğum Tehdidi Belirtileri ve Tanısı

- Uterus kontraksiyonları
- Pelviste bası hissi
- Abdominal kramplar
- Bel ağrısı
- Vajinal akıntının artması, karakterinin değişmesi, lekelenme şeklinde kanama
- Diare
- Pollaküri, disüri

Erken doğum tehdidi tanısı konan gebelerde Katz ve ark.nın yaptığı çalışmada bu belirtilerin görülme sıklığı: %71 uterus kontraksiyonları, %50 pelvik bası hissi, %47 bel ağrısı, %45 artmış vajinal akıntı ve %43 mensturasyondakine benzer kramplar olarak belirtilmiştir. Ancak bunlardan sadece uterus kontraksiyonların klinik tanı koymada 24 saat öncesinden öneme sahip olduğu İams ve ark. tarafından gösterilmiştir (15). Günümüzde doğum hekimlerinin büyük çoğunluğu preterm eylem tanısı koymak için aşağıdaki koşulların bir arada olmasını öngörmektedir (16).

1. Gebeliğin 20-37.haftaları arasında, 20 dakikada 4 veya daha fazla düzenli uterin kontraksiyonların tespit edilmesi (palpasyon veya tokometre ile)
2. İlk muayenede 2cm veya daha fazla servikal açıklıkla beraber %80 veya daha fazla servikal efasmanın olması veya efasman ve dilatasyonda progresif değişikliğin olması
3. Kanlı, müköz akıntı bulunması

Servikal efasman, erken doğum eylemi için olması gereken bir bulgudur. Ancak anormal servikal efasman veya dilastasyon, düşük riskli kadınların %4; yüksek riskli kadınların %12-20'sinde preterm eylem ile ilişkilidir (9,17). Servikal uzunluk gestasyon haftasına göre 10. persantilin altında ise 35.haftadan önce doğurma riski 6 kat artmaktadır (9,18). 23. haftada düşük riskli kadınların %2'sinden daha azında servikal uzunluk < 15 mm olarak bulunur ancak 28 ve 32 haftadan önce doğum için prediktivite değerleri sırasıyla; %60 ve %90'dır. Servikal uzunluğun, erken doğum semptomları olmayan gebelerde, 25mm'den kısa olması erken doğum riskini artırır (18). Aynı gestasyonel haftalardaki ikiz gebeliklerde servikal uzunluğun tekiz gebelere göre anlamlı bir şekilde kısa olduğu görülmüştür (19).

Plasebo kontrollü çalışmalar, erken doğum tehdidi tanısı alan kontrol ve plasebo grubundaki gebelerin %25 ile %75'inin tokoliz uygulanmasa bile miadında doğurduklarını göstermiştir. Servikal değişiklik bile geçerli bir doğum belirtici olmayabilir (20,21,22).

2.2.1. Biyokimyasal belirleyiciler

Erken doğum tehdidinin tanısının doğru konulması için biyokimyasal incelemelerden de yararlanır. Bu amaçla onkofetal fibronektin, maternal serum alfa fetoprotein(AFP), maternal serum alkalin fosfataz (ALP), interleukinler (özellikle IL-6, IL-8), östriol (E3), kortikotropin releasing hormon (CRH), C-reaktif protein, beta-2 mikroglobulin, ferritin ve diğer moleküller çalışılmaktadır.

Onkofetal protein normalde fetal membranlar ve desiduada bulunan ekstraselüler matriks gliko-proteinidir. Trofoblastlar tarafından sentezlenir, ovumu çevreleyen zarda bulunur ve blastokistin endometriuma tutunmasını sağlar. Gebeliğin 20. haftasına kadar servikal sıvıda bulunabilir (23-26). 22. haftadan itibaren membranların birleşmesiyle birlikte vajinal sekresyonlarda bulunmaz. Servikovajinal sıvıda yükselmiş değerlerin görülmesi, maternal desiduadan fetal membranların ayrılmasına işaret edeceğinden preterm eylem tehdidi için anlamlıdır (9,26). Erken doğum tehdidi nedeniyle takip edilen gebelerde İams ve ark.'larının yaptığı çalışmada, fetal fibronektin belirlenen ve bir hafta içinde doğum yapan olgular incelendiğinde, fibronektinin sensitivitesi %93, spesifitesi %82, pozitif prediktif değeri %29 ve negatif prediktif değeri %99 olarak bulunmuştur (24). Hellemans ise yaptığı çalışmada düşük riskli popülasyonda 2 haftada bir servikal fetal fibronektin örneklemesinin erken doğumu önceden tanımlamada anlamlı olduğunu göstermiştir (27).

Yaron ve ark., 14-22 gebelik haftaları arasında 60.040 gebeden 1601'inde maternal serum alfa fetoprotein düzeyini 2.5 MoM üzerinde buldular. Artmış alfa fetoprotein düzeyinin preterm, preeklamsi, intrauterin gelişme kısıtlılığı ile yüksek oranda birlikte olduğunu buldular (28).

Moawad ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları analizde, 24 ve 28. gestasyon haftasında maternal serumda saptadıkları yüksek ALP ve AFP'nin 32 ve 35. haftadan önce görülen spontan erken doğum ile korelasyon gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca

28.haftada saptanan yüksek CRH'nin 35 haftadan önce olan doğum ile ilişkisi belirtilmiştir (29).

Preterm eyleme neden olan faktörün intrauterin enfeksiyon olduğu durumlarda amniyotik sıvı ve maternal kanda sitokinlerin konsantrasyonlarında artış olduğuna dair bilgiler mevcut olup, bunun bir tarama testi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Amniyotik sıvıda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), kaşektin (TNF α), proteaz, platelet aktivatör faktör (PAF), endotelin-1 ve endotelin-2, lökosit esteraz, seranit laktasit, metaloproteinaz-9 ve C-reaktif protein (CRP) miktarında artış olmaktadır. Amniyotik sıvıda sitokinlerin ve prostaglandinlerin preterm eylem, intrauterin enfeksiyon ve histolojik koryoamniyonit ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (30).

C-reaktif protein (CRP) akut faz reaktanlarının prototipidir. Pnömonokların kapsül antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır (31). Aslında çok çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarındaki polisakkaridlerine bağlanarak, bunların immün sistem tarafından eliminasyonunu kolaylaştırır. Pentraksilin olarak bilinen protein ailesindendir (32). CRP temel olarak karaciğerden, değişik enfeksiyonlardan kaynaklanan sitokinler sonucu salınır (33). Bu sitokinler içerisinde IL-1, IL-6 ve TNF sayılabilir (34). Hızlı sentezi ve parçalanması nedeniyle, iltihabi etkinliğin özgün bir göstergesidir (31). Normal insan serumunda 0.5mg/dl gibi düşük bir değerdedir. İnflamasyonun ortaya çıkmasından yalnızca 6 saat gibi kısa bir saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. 24 saat içinde 24 kat artabilir. En yüksek düzeyde bile katabolizması sabit kaldığı için serum CRP düzeyini belirleyen tek etken, hepatositlerden sentez hızıdır.

Yarı ömrü kısa olduğu için inflamasyon sonlanınca hızla normale iner. Saklanmış serumda bakılabilmesi, serum proteinlerinden etkilenmemesi diğer avantajlarıdır (31). Preterm eyleme neden olduğu faktörün intrauterin enfeksiyon olduğu durumlarda amniyotik sıvı ve maternal kanda sitokinlerin konsantrasyonlarında artış olduğuna dair bilgiler mevcut olup bunun bir tarama testi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Amniyotik sıvıda sitokinlerin ve prostaglandinlerin preterm eylem, intrauterin enfeksiyon ve histolojik koryoamniyonit ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada yükselmiş serum CRP seviyesinin intrauterin enfeksiyonla (histolojik ve klinik) ve PEMR ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (30,35,36,37).

Serumda C-reaktif protein düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması halinde doğumun 7 gün içerisinde gerçekleşmesi riskinde artış olmaktadır (38). Bir çalışmada CRP düzeyinin 1.5 mg/dl'den yüksek olması ile PEMR'de latent periodun kısa olması arasında ilişkili bulunmuştur (39). Membranların rüptüre olup olmaması sonucu değiştirmemektedir. Membranların sağlam olduğu gebelerde serum CRP düzeylerinin yüksekliği ile pozitif amniyotik sıvı kültürü, klinik koriyoamniyonit ve bebek ölümleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (40).

Yapılan bir çalışmada 22. gebelik haftasından sonra, sorunsuz gebelerde CRP düzeyi 0.7-0.9 mg/dl olarak dağılım göstermiş ve %95 oranında 1.5 mg/dl'den az olduğu belirtilmiştir. Bu değerler, gebe olmayanlara göre yüksek bulunmuş ve CRP'nin doğum öncesi arttığı görülmüştür (36) Yine bir çalışmada PEMR'de serum CRP düzeylerinde artış olduğu görülmüş, CRP'nin plasentayı geçmediği saptanmıştır (30).

İnterlökinler (IL) inflamasyona cevap olarak salınan peptidik maddelerdir. İnterlökin 1, 6, 8 monosit, makrofaj, amniyon, koryon ve desidial hücrelerin ürünüdür. IL 2R ve IL 2 ise lenfositler tarafından üretilen immunomodülatör sitokinlerdir (41). IL 2R ve IL 6 serum düzeyi düşük kadınlar tokolitik tedaviye iyi yanıt verirler. IL 6'nın serum düzeyi 48 saat içinde veya 34 haftadan önce gerçekleşebilecek doğum için tanımlayıcıdır(41). IL 8 güçlü kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktördür. Nötrofil aktivasyonu sonucunda proteolitik enzimler üretilir ve koryonik desidial yüzeyde bozulmaya neden olarak servikal sekresyona fetal fibronektin salınır. Sonuçta servikal sekresyonda IL 8 ölçümü preterm doğum ve intrauterin enfeksiyon için non invaziv bir testtir (42).

Vajinal sekresyonda 22-32. gebelik haftaları arasında ölçülen total nitrit ve nitrat konsantrasyonlardaki artma da preterm doğum için tanımlayıcıdır (43).

Maternal serum östriol (E3) düzeyleri, term veya preterm, doğum başlangıcında fetal hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın aktivasyonuna işaret eder (44,45). Tükrük E3 düzeyi ise serbest serum östriolu ile korelasyon gösterir. Yüksek riskli popülasyonda maternal tükrük E3 düzeyinin >2.1 ng/ml'nin üzerinde olmasının 37 haftadan önce doğum için prediktif değeri %68 - %87 arasında bulunmuştur (44,46,47). Preterm doğum tahmininde bir tek ölçüm yerine haftalık ölçümlerin daha sağlıklı olacağı belirtilmektedir (44,47). Preterm doğum prediktörlerinden relaxin ve CRH için çalışmalar devam etmektedir.

2.2.2. Preterm eylemde amniosentezin yeri

Preterm eylemde amniyosentez, pulmoner maturite tayini ve asemptomatik intraamniyotik enfeksiyonun tanısında başvurulabilecek bir yöntemdir. Preterm eylemde pozitif kültür insidansını ortalama %14.6-43.3'lerle ifade eden çalışmaların olduğu göz önünde bulundurulduğunda amniyosentez yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. (48,49,50).

Özellikle tokolize cevap vermeyen olgularda intraamniyotik enfeksiyon riskinin daha yüksek olması nedeni ile tavsiye edilmektedir. Amniyosentez ile alınan amniyon sıvısında enfeksiyona yönelik olarak; amniyon sıvı kültürü, gram boyama ve hücre sayımı, lökosit esteraz düzeyi, akridin oranj testi, gaz-likit kromatografi testi, PCR, glukoz, endotelin 1 ve 2, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8, TNF α gibi sitokinler değerlendirilebilir. Amniyotik sıvı kültürü, her zaman intrauterin enfeksiyonu saptamada yeterli olmasa da oldukça faydalıdır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmayı saptamak mümkün olduğu için etkin bir antibiyotik tedavisi planlanabilir. Amniyotik sıvı kültürünün pozitif olduğu hastalarda koryoamniyonit gelişimi daha sık olmaktadır. Amniyotik sıvı kültürü negatif olsa da inflamatuvar cevabın tespit edilmesi erken doğumu öngörmemizi sağlayabilmektedir (51). Kültürün pozitif olduğu hastalar %83 oranında tokolize cevap vermemekte ayrıca bu hastaların %40'ında daha sonra preterm membran rüptürü gözlenmektedir (52).

Amniyosentez ile saptanan mikroorganizmaların büyük bir kısmı anaerobik nitelikte olup kültürde buna dikkat edilmesi gerekmektedir. Özellikle mikoplazmaların üretilmesinde güçlükler olmaktadır. İntraamniyotik enfeksiyonu saptamada kültürün bir dezavantajı da üremenin en az 4-5 gün gibi uzun bir sürede gerçekleşmesidir. Kültürün pozitif olduğu hastaların pek çoğu daha henüz kültürde üreme olmadan preterm doğum yapmaktadırlar. Bu nedenle enfeksiyonu tespit edebilmek için daha kısa sürede sonuç verecek PCR gibi hızlı yöntemler kullanılmaktadır. 16S ribozomal DNA kullanılarak yapılan PCR yönteminin enfeksiyonu saptamadaki sensitivitesi %95 olarak bulunmuştur (53).

Yapılan bir çalışmada 34 hafta ve daha erken doğum yapanlarda amniyotik sıvıda kültür pozitifliği %18, PCR pozitifliği ise %64 oranında bulunmuştur (54). Bütün bunlar PCR yönteminin kültüre göre çok daha sensitif olduğunu

göstermektedir. Ancak PCR, kültüre göre spesifitesi çok düşük, aşırı titizlik ve ileri teknoloji gerektiren, maliyeti yüksek, kullanımı kısıtlı bir tekniktir.

Amniyotik sıvıda lökosit sayımı intraamniyotik enfeksiyona yönelik basit ve faydalı sonuçlar verebilir. Lökosit sayısının 50 hücre/mm³'ün üstünde olduğu hastalarda kültür pozitif olsun veya olmasın hepsinde preterm eylem görülmektedir. Bir çalışmada amniyotik sıvı kültürünün negatif olmasına rağmen amniyon sıvısında milimetreküpte 50'den fazla lökosit bulunması durumunda hastaların %67'sinin parenteral tokoliz yöntemlerine cevap vermediği gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların tümünde interlökin-6 seviyelerinin yüksek olması enfeksiyon etkeninin kültürde üretilemediğini düşündürmektedir (43,45). Preterm eylemde olan hastalarda amniyotik sıvı glukoz seviyeleri, intrauterin enfeksiyonu intraamniyotik veya ekstraamniyotik belirlemede oldukça değerlidir. Kültür ile intrauterin enfeksiyon saptanan hastalarda amniyon sıvı glukoz seviyeleri belirgin olarak düşüktür. Amniyotik sıvı kültürünün pozitif olduğu hastalarda ortalama glukoz seviyeleri 11 mgr/dl iken kültür negatif olan hastalarda ortalama glukoz konsantrasyonu 28 mgr/dl'dir. Amniyotik sıvı glukoz konsantrasyonunun 14 mgr/dl'nin altında olduğu durumlarda intraamniyotik enfeksiyonu belirlemedeki sensitivitesi %87, spesifitesi %94, pozitif belirleyici etkisi %63 ve negatif belirleyici etkisi %97.8 olarak tespit edilmiştir (55).

Bir başka çalışmada sınır olarak 16 mgr/dl olarak alındığında testin sensitivitesi %79, spesivitesi %94, pozitif belirleyici değeri %87, negatif belirleyici değeri %90 olarak bulunmuştur (56).

Preterm eyleme neden olan faktörün intrauterin enfeksiyon olduğu durumlarda amniyotik sıvı ve maternal kanda sitokinlerin konsantrasyonlarında artış olduğuna dair bilgiler mevcut olup bunun bir tarama testi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (57).

Amniyotik sıvıda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), kaşektin (TNF α), proteaz, platelet aktivatör faktör(PAF), endotelin 1 ve 2, lökosit esteraz, seramid laktosid, metalloproteinaz-9 ve CRP miktarlarında artış olmaktadır (58-62).

Amniyotik sıvıda sitokinlerin ve prostaglandinlerin preterm eylem, intrauterin enfeksiyon ve histolojik koryoamniyonit ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (52, 56, 63-67).

Genetik amniyosentez sırasında bakılan CRP değerinin 110 ng/ml üzerinde olmasının gebeliğin %80 oranında 34 haftadan önce sonlanacağını göstermiştir (68).

2.3. Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Fizyopatolojisi

Preterm ya da term olsun, doğumda kasılarak bebeğin ana rahminden çıkmasını sağlayan uterus kasının (myometrium) fonksiyonel birimleri düz kas hücreleridir. Her düz kas hücresi bir plazma membranı ile çevrili olup, bu zar içinde yapısal ve fonksiyonel proteinler bulunmaktadır. Sarkoplazmada belirgin çekirdek dışında gelişmiş endoplazmik retikulum sistemi, golgi kompleksi ve kasılmada esas rol oynayan myoflamanlar bulunur. Myoflamanlar aktin ve myozin adı verilen iki kontraktil proteinden oluşur. Myozinin aktin üzerinde kaymasıyla kasılma meydana gelir. Bunun için myozinin, myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimi tarafından fosforilasyonu, dolayısıyla aktivasyonu gerekir. Bu enzim de hücre içindeki Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıyla bu iyonla bağlanan ve kalsiyuma duyarlı bir protein olan calmodulinin etkisiyle fonksiyon kazanır. Düz kaslarda da kasılma, mekanizması farklı olsa dahi, iskelet kasında olduğu gibi hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Bunun için Ca^{++} konsantrasyonunun 10 kat ya da daha yüksek olması gerekir. Bu artış hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine akışıyla sağlanabileceği gibi, kalsiyum tutma kabiliyeti yüksek olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasıyla da elde edilebilir.

Ekstraselüler Ca^{++} , hücre içine plazma membranındaki proteinlerin oluşturduğu özel kalsiyum kanallarından girer. Bu kanallar, voltaja bağımlı çalışan kanallar (voltage / Potential Operated Channels - VOC veya POC) ve reseptöre bağımlı çalışan kanallar (Reseptör Operated Channels) olmak üzere ikiye ayrılır. Voltaja bağımlı çalışan kanallar membranın depolarize olmasına bağlı olarak açılır ve kasılmayı sağlarlar (elektromekanik eşleme). Reseptöre bağımlı çalışan kanallar ise, reseptöre bağlı maddelerin özelliklerine göre kalsiyum akışına izin vererek kasılmayı sağlarlar (Farmakomekanik eşleme). Böylece, düz kaslarda kasılma, membran potansiyelinde hiçbir değişiklik olmadan, reseptöre çeşitli maddelerin (hormon, ilaç) bağlanması sonucu hücre içine Ca^{++} akışıyla ya da dışarıdan hücre içine Ca^{++} girmeyip intrasellüler bir organel olan sarkoplazmik retikulumdan, bağlı kalsiyum iyonlarının hücre içine serbest bırakılmasıyla meydana gelebilir (69).

Kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan ara birimlerin (gap junction) ortaya çıkması, oksitosin reseptörlerinin artması, protaglandin sentezinin hızlanması ve steroid hormonların (özellikle östrojen ve progesteron) yapım hızlarında meydana gelen değişiklikler uterus kaskontraksiyonunun başlamasında rol oynayan faktörlerdir. Bu etkileşmeler sonrasında hızı düşük ancak güçlü ve yayılma özelliğine sahip uterus kontraksiyonları ortaya çıkar (70-76).

Uterus kontraksiyonları, term veya preterm, pek çok nedenle başlayabileceği halde sonuçta ortak bir son yol izleyerek doğuma ulaşır. Bu yolda östrojen progesteron oranının tersine dönmesi söz konusudur. Bu oranın değişmesiyle uterusun koordineli kontraksiyonu için gerekli olan yeni protein ürünleri ortaya çıkar, servikal olgunlaşma hızlanır. Servikal doku su moleküllerini çekerek yumuşarken lökositler bölgeye gelerek kollajen yıkımına neden olan enzimleri salarlar. İnsan doğumunda fetal hipotalamo-pituitar-adrenal yolun olgunlaşması, maternal-plasental ünitiden özellikle östriol salınımının artmasına, östrojen progesteron oranının ters dönmesine neden olur (77). Plasental kortikotropin serbestleştirici faktör artışı da fetal kortizol salınımını arttırır.

İntaruterin ortam fetüsün iyilik halini tehdit ettiğinde, fetoplasental ünitenin 'kısa devre' yapmasıyla da erken doğum mekanizması açıklanabilir. Fetüsün stres cevabı anneye artmış östriol seviyesi olarak yansır(76).

2.4. Erken Doğum Tehdidinde Yönetim ve Tedavi

Erken doğum tehdidi tanısı almış tüm hastalara yapılması gerekenler:

- Son adet tarihi veya ilk trimester ultrasona göre gestasyonel haftanın belirlenmesi
- Ultrason ile fetal ölçümün yapılması
- Prezente olan kısmın kesin olarak belirlenmesi
- Fetal iyilik halini değerlendirmek üzere monitorizasyonun yapılması
- Preterm eylem tanısının kesinleştirilmesi
- Tedaviye kontrendikasyon teşkil edecek durumların dışlanması
- Endike olduğunda; kortikosteroid uygulanması, Grup B streptokok enfeksiyon kemoprofilaksi uygulanması
- Farmakolojik tokoliz başlanması
- Diğer bir merkeze sevkinin düşünülmesi (9,16).

Uygun bir yönetim için hasta 30-40 dakika gözlenmelidir. Bu sayede hem uterin kontraksiyon ve servikal efasman- dilatasyonun progesyonu izlenir hem de gebeliğin devamı için kontrendikasyon olup olmadığı saptanır. Hastaların %25'ine tokoliz gerekmekte olup, geri kalan grupta başarı şansı çeşitli nedenlerle olmadığından tokoliz uygulanamamaktadır (13).

2.4.1. Başarılı tokolitik tedavinin kriterleri (51)

- Doğumun 24-48 saat ertelenmesi
- Doğum ağırlığının >2500 gr üzerinde olması
- Doğumun 36. gebelik haftasından sonraya ertelenmesi

2.4.2. Tokolizin kesin kontrendikasyonları

- Ağır preeklamsi
- Şiddetli abruptio plasenta
- Şiddetli vajinal kanama
- Koryoamniyonit
- Fetal ölüm
- Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
- Ağır intrauterin gelişme geriliği

2.4.3. Tokolizin relatif kontrendikasyonları

- Hafif kronik hipertansiyon
- Hafif abruptio plasenta
- Stabil plasenta previa
- Maternal kardiyak hastalıklar
- Hipertroidizm
- Kontrol edilemeyen diabetes mellitus
- Fetal distress
- Fetal anomali
- Hafif fetal gelişme geriliği
- Servikin 5 cm'den fazla dilatasyonu

2.4.4. Tedavi protokolü

2.4.4.1. Hidrasyon ve yatak istirahati

Etkisi kanıtlanmış olmamakla birlikte izotonik sıvılarla hidrasyon preterm eylem tedavisinde genellikle denenmektedir (9). Yatak istirahati ise daha tartışmalı olup preterm doğum insidansını azaltmadığı gösterilmiş ve yatak istirahati ile tromboembolik komplikasyon olasılığının arttığı belirlenmiştir (78).

2.4.4.2. Kortikosteroid uygulaması

Tokolizin primer amaçlarından biri; tek doz kortikosteroid uygulamasına izin verecek kadar doğumu ertelemektir. Son yapılan meta-analiz sonuçlarına göre; tek doz antenatal kortikosteroid uygulaması, RDS, IVH insidansını önemli ölçüde, nekrotizan enterokolit insidansını nispeten azaltmakta ve neonatal süriyi arttırmaktadır (79). Fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için ilk kez 1972 yılında kullanılan kortikosteroid, bu etkisini fetal akciğerde bulunan tip 2 pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır (80). Tek dozdan fazla kortikosteroid uygulamasının yararı gösterilmediği gibi, multipl dozların fetüse potansiyel risk yaratabileceği ifade edilmiştir (79). Guinn ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada, 28 haftadan önce doğan bebeklerde uygulanan multipl doz kortikosteroidin tek doza göre RDS sıklığında hafif artışa neden olduğu, ancak bronkopulmoner displazi sıklığında fark yaratmadığı gösterilmiştir. 24-34. gebelik haftaları arasında 12 mg betametazon 24 saat ara ile 2 kez İM yolla uygulanır. Dekametazon ise 6 mg, 12 saatte bir 4 doz olarak yapılır. Uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra optimum faydası görülür, 48 saatte maksimuma çıkar ve etkisi yaklaşık bir hafta sürer (79).

2.4.4.3. Tokoliz

Farmakolojik terapi modern yönetimin köşe taşıdır. Ancak hiçbir farmakolojik ajanın doğumu 48 saatten daha fazla uzattığına dair güvenilir veri yoktur (9). Tokolitik ajanlar kasılma mekanizmasının değişik basamaklarında etki gösterebilirler, pek çoğu sonuç olarak hücre içi serbest kalsiyum miktarındaki artışı engellerler. Tokoliz amacıyla kullanılan ilaçların bir çoğu birden fazla basamakta etkili olarak preterm eylemi durdurmaya çalışırlar.

Tokoliz amacıyla kullanılan ajanlar:

- Alkol (etanol)
- Beta adrenerjik agonistler (ritodrin, terbutalin, izoksuprin, salbutamol, fenoterol, heksoprenalin, orsiprenalin)
- Magnezyum sülfat
- Prostaglandin sentez inhibitörleri (aspirin, indometazin, naproksen, fenopropen, flufenamik asit)
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Progesteron ve deriveleri
- Diazoksit
- Aminofilin
- Nitrit oksit deriveleri (glyseril trinitrat)
- Potasyum kanal açıcıları ve oksitosin reseptör antagonisti (deneme aşamasında) (9).

2.4.4.3.1. Alkol

Hipofiz bezin arka lobundan oksitosin salınımını engelleyen etanol ilk kullanılan tokolitik ajandır. Ancak maternal yan etkilerin çokluğu ve neonatal toksisite nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Diğer ajanların daha başarılı olduğu ortaya konduğundan günümüzde tokoliz amacıyla intravenöz alkol kullanımı uygulamadan kalkmıştır (81).

2.4.4.3.2. Beta adrenerjik agonistler (Beta Sempatomimetikler)

İnsanda iki tip beta-adrenerjik reseptör tarif edilmiştir. Beta 1 reseptörler daha çok kalp, ince barsak ve yağ dokuda bulunurken, Beta 2 reseptörler çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşiooller ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunurlar. Beta adrenerjik agonistler bu hücrelerdeki intramembranöz reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive ederler ve sonuçta hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonu yükselir. cAMP miktarının hücre içinde artması sonucu bir seri hücresel reaksiyon başlar ve bunların sonucunda hücre içi kalsiyum seviyesi düşer. cAMP ayrıca myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enziminin fosforilasyonunu sağlayarak MHZK'nın calmoduline affinitesini azaltır. Sonuçta MHZK'nın kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalır (9).

İsoksuprin 1961 yılında preterm eylem tedavisinde ilk kullanılan beta semptomimetik ajan olup, ritodrin bu alanda FDA onayı almış tek ajandır (9). Diğer ajanlar: Orsiprenalin, salbutamol, albuterol, terbutalin, fenoterol, heksoprenalin olarak sıralanabilir.

Bu ilaçların her ne kadar sadece beta-2 reseptörlere özgü olduğu söylenmekteyse de, intravenöz tedavi sırasında bir çok organsistemdeki beta-1 reseptörleri de uyarıldıklarından anne üzerinde pek çok istenmeyen etki ortaya çıkmaktadır. Beta adrenerjik ajanların genel etkileri (82).

Beta-1 reseptör aktivasyonu:

- Kardiak: Taşikardi, stroke volümde artma, koroner arter dilatasyonu
- İnce barsak: motilitede azalma
- Yağ doku: Lipoliz (serbest yağ asitinde artma)Metabolik etkisi

Beta-2 reseptör aktivasyonu:

- Düz kas: Vasküler tonusta azalma (hipotansiyon), uterus relaksasyonu, bronşial relaksasyon
- Böbrek: Renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ile su ve sodyum retansiyonu
- Pankreas: Glukagon artışı (glukoneojenez ve glikojenoliz), insülin artışı, intraselüler potasyum değişikliği

Maternal Yan Etkiler

Betamimetiklerin yan etkilerin en yoğun görüldüğü sistem kardio-vasküler sistemdir. Vazodilatasyon sonucu kompensatuar mekanizma olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı ve kardiak output artar, diastolik basınç düşer, nabız basıncı yükselir. Aritmilerden de sıklıkla supraventriküler taşikardi görülür. Bu ajanların myokardial iskemi riski her zaman vardır (83). Nefes darlığı, hiperventilasyon, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissi diğer görülen yan etkilerdir. En tehlikeli ve ölümcül komplikasyon ise pulmoner ödemdir (23,84). Pulmoner ödemin gerçek etyolojisi bilinmemekle beraber, sıvı yüklenmesi ve sodyum tutulumu nedeniyle meydana gelebileceği düşünülmektedir. İkiz gebeliği olup da tokolitik tedavi alan hastalarda pulmoner ödem riski daha sık olmaktadır.

Betamimetikler, pankreasta reseptörlerini uyarak glukagon salınımına yol açarlar. Glukoneojenez ve glikojenoliz sonucu artan kan şekeri cevap olarak insülin salınımı artar, hücre içine potasyum girişi hızlanır, hipokalemi görülür (23,84,85). İskelet kasındaki glikojenoliz sonucu ortaya çıkan laktik asit, kendisini karbondioksit'e dönüştürecek enzimler kas dokusunda olmadığından, birikerek hiperlaktikasidemiye neden olurlar.

İnsüline bağımlı diabetes mellitusu olan hastalarda betamimetiklerle tokolitik tedavi yapılacaksa kan şekeri sık aralıklarla takip edilmeli ve belirgin hiperglisemi (200 mg/dl'den fazla) geliştiğinde intravenöz insülin tedavisi eklenmeli. Bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ileus ve ishal gibi diğer yan etkilere sahip betamimetikler, migren öyküsü olanlarda serebral vazospazma neden olabilirler. Myastenia gravis hastalığı olanlarda ise kas güçsüzlüğünü arttırabilir (86). Ayrıca sinirlilik, saldırganlık, kaygı, sersemlik, güçsüzlük ve halüsinasyona neden olabilirler (86).

Fetüs üzerinde de taşikardi, hiperinsülinemi, laktik asidoz, kardiyak aritmi gibi sorunlara neden olduğu bildirilmiş betamimetiklerin uzun dönemde olumsuz etkileri görülmemiştir. Sonuçta betamimetiklerin fetus açısından emin ilaçlar olduğu söylenebilir.

Tüm tokolitik ilaçlar ve betamimetik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç olma özelliğini koruyan ritodrin hidroklorid ile ilgili ilk denemeler 1971 yılında başlamış olup, 1980 yılında tokoliz amacıyla kullanımına izin verilmiştir. Tedaviye infüzyon pompası ile intravenöz olarak 0.005-0.01 mg/dk dozu ile başlanır ve kasılmalar durana kadar veya yan etki görülene kadar (maksimum doz: 0.35 mg/dk) her 10-20 dakikada bir 0.05 mg/dk arttırılır, kontraksiyonların durmasından 12-24 saat sonra kesilir.

Terbutalinin etki şekli, yan etkileri ve kontrendikasyonları, ritodrine benzer. İntravenöz, subkutan veya oral yoldan verilebilir. 250 mikrogram bolusu takiben doğum durdurulana kadar dakikada 10-80 mikrogram uygulanması etkilidir. Daha sonra 12 saat boyunca her 2-4 saatte bir 0.25- 0.5 mg subkutan olarak uygulanır. İdame olarak ise 2.5-5 mg günde 4-6 kez uygulanabilir.

2.4.4.3.3. Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat, uzun yıllardır eklampsi nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlamıştı. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retikuluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirdiği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Betamimetiklerden daha zayıf etkili olmakla beraber daha iyi tolere edilir. Uterus kontraksiyonların durması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8-8.4 mEq/L arasında olmalıdır. Bu düzey 10-12 mEq/L arasında olursa derin tendon refleksi kaybı; 12-15 mEq/L arasında solunum depresyonu; daha yüksek seviyede olursa kalbin durması söz konusu olabilir. İlacın atılımı böbrekler yoluyla olduğundan böbrek fonksiyonların ve idrar miktarının izlenmesinin önemi büyüktür (85). 4-6 gr yükleme dozu sonrası saatte 2 gr'lık idame dozunun uygulanması önerilmektedir.

Magnezyum sülfatın yan etkileri daha az görüldüğü halde terapötik aralığı dardır. Toksikite gelişmesi halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat ile etkiler geri döner. En sık görülen yan etkiler, yükleme dozu sırasında, geçici hipotansiyon, sıcaklık hissi ve ateş basmasıdır. Fetüste ise neonatal hipotoni ve uyku hali görülmektedir.

2.4.4.3.4. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri

Prostaglandinler, uterus kasılmalarında önemli rol oynayan maddelerdir. Doğum eylemi sırasında salınımı artan prostaglandinlerin yapımının, düz kas hücrelerine kalsiyum girişiyle bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Siklooksijenaz enzimi üzerinde etkili olan inhibitörlerden tokoliz amacıyla en çok kullanılan indometazindir.

Tokoliz için ritodrin kadar etkili olan indometazinin oral yada rektal kullanım gibi avantajları vardır. Ancak annede gastrointestinal sistemde bir takım yan etkiler görülebilir. Bulantı ve midede yanmaya yol açabilirler; peptik ülser ve kanama bozukluklarında kullanılmamalıdır. Ayrıca oligohidramnios, duktus arteriozusun erken kapanması, özellikle 30 haftanın altında doğan bebeklerde doğum sonrasında artmış intrakranial kanama, nekrotizan enterokolit ve patent dukktus arteriozus gibi riskleri vardır (79).

İndometazin 100 mg rektal yükleme dozunu takiben 4-6 saatte bir oral 25-50 mg idame dozu verilerek uygulanır. Potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı 48 saatle ve 32 haftanın altındaki gebeliklerde sınırlandırılmıştır (9).

2.4.4.3.5. Kalsiyum kanal blokerleri

Verapamil, diltiazem, nifedipin gibi ilaçlar hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine girmesini engellerler. Bu işlevlerini de voltaja bağlı çalışan kanalları, kalsiyumun geçişine kapatarak yaparlar.

Bir dihidropridin kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin, magnezyum ve betamimetikler kadar preterm doğumu engellemede etkili olduğu, daha az maternal yan etkilere yol açtığından avantajlı olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Ancak kullanımının kısıtlayıcı faktörü olarak uteroplasental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir (9).

Nifedipin oral ya da sublingual uygulanabilir. Oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına 15-90 dakikada ulaşır, plazma yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Vücuttan atılımı büyük oranda (%70) idrar, daha az oranda (%30) gayta ile olur. Sublingual uygulamadan sonra ise 5 dakikada anlamlı serum düzeyine ulaşır.

Nifedipin uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da (özellikle damar duvarı) gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür ancak sıklığı azdır. Hatta hipotansif hastalarda ve diyabetik gebelerde preterm eylemin engellenmesinde nifedipinin ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir.

2.4.4.3.6. Diazoksit

Antihipertansif olarak kullanılan ve diüretik etkisi olmayan bir tiazid olan diazoksit, düz kaslardaki adenilat siklazı non-selektif olarak aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür ve böylece tokolitik etkisini gösterir. Ancak belirgin hipotansiyona yol açtığından ve utero-plasental perfüzyonu azalttığından pratikte tokoliz amaçlı kullanılmamaktadır.

2.4.4.3.7. Aminofilin

Yaygın olarak astım tedavisinde kullanılan aminofilin, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP'nin 5'AMP'ye dönüşümünü engeller. Böylece hücre içi cAMP düzeyleri aratarak myometrial gevşeme sağlanmış olur. Parenteral ya da oral uygulanabilir. Taşikardi majör yan etkisidir, ancak çok sık görülmez. Aminofilin ile tedavi edilen annelerin bebeklerde doğumdan sonra pulmoner matüritenin hızlandığı 1979 yılında gösterilmiştir. Tokolitik ajan olarak üzerinde daha fazla çalışma gerekmektedir.

2.4.4.3.8. Progesteron derivelere

Progesteronun preterm doğum riskini azaltabileceği birçok çalışmada saptanmasına rağmen progesteronun etki mekanizmaları net bilinmemektedir. Progesteron gebe uterus da dahil olmak üzere birçok organda düz kasları gevşetir. Oksitosinin myometrium üzerine etkisini bloke eder, en önemlisi myometrial hücreler arası gap junction oluşumunu önler. Gap junction, hücreler arası iletişim, doğuma sebep olan koordineli uterus kas aktivitesinin ilerlemesi için önemlidir (87). Progesteron prostaglandin F2 α nın oksitosin üzerine etkisini ve α adrenerjik uyarımı bloke eder. Böylece β adrenerjik etkiyi artırır (87,89). Ayrıca servikal olgunlaşma üzerine etkili IL-8 gibi bazı sitokinleri de inhibe eder (90,91). Progesteron oksitosin ve prostaglandin reseptör inhibisyonu, gap junction inhibisyonu ve oksitosin, prostaglandin sekresyonunun supresyonu gibi mekanizmalarla gebeliğin devamında rol oynar.(92) Progesteronun fetal antijenlere karşı maternal immunolojik cevabı baskılayarak trofoblastların rejeksiyonunu önlediği de ileri sürülmektedir. T lenfosit aktivasyonuna karşı immunsuprese etkisi vardır (93).

2.4.4.3.9. Yeni ajanlar

Potasyum kanal açıcıları ve oksitosin reseptör antagonisti (atosiban). Atosiban ile ilgili çalışmalar biraz ümit kırıcıdır. Çünkü diğer tokolitik ajanlardan daha etkili olduğu gösterilememiştir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mart 2011 - Eylül 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya çeşitli sebeplerle amniosentez planlanan ikinci trimester 126 gebe dahil edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.

Alınma kriterleri	Dışlanma kriterleri
-16-26 hafta arası gebelik	-16 haftadan küçük ya da 26 haftadan büyük gebelik
-Tekil gebelik	-Çoğul gebelik
-Gestasyonel yaşın bilinmesi	-Gestasyonel yaşın bilinmemesi
-İşlem öncesinde komplike olmayan gebelik süreci	-Bilinen intrauterin enfeksiyon
-Bilinen bir enfeksiyon olmaması	-Komplike olmuş gebelik
-Fetusta tesbit edilen konjenital malformasyonun olmaması	-Fetusta tesbit edilen konjenital malformasyon
-Maternal yaşın 18 üstü olması	-18 yaş altı gebelik
-Vaginal enfeksiyonun olmaması	-Vaginal enfeksiyon
-Önceki gebelikte preterm doğum, geç abortus, geç gebelik kaybı olmaması	-Önceki gebelikte preterm doğum, geç gebelik kaybı öyküsü

Kriterlere uygun olguların son adet tarihlerine göre hesaplanan gestasyonel yaşları, ultrasonografik ölçümlerle doğrulandı. Tüm olguların yazılı bilgilendirilmiş onayı alındı. Çalışmamız, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay aldı. Amniyosentez sonrası kromozomal anomali tespit edilen ve spontan preterm eylem dışında maternal yada fetal nedenler ile gebeliği erken sonlandırılan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Amniosentez işlemi, transabdominal yol ile 22 gauge iğne ile ultrasonografi eşliğinde serbest el tekniği kullanılarak uygulandı. İlk 2 cc'lik örnek steril enjektörlerle alınarak laboratuara gönderildi. Hastalar işlem sonrası gebelik takibi ve doğum haftalarının belirlenebilmesi amacı ile takibe alındı.

Elde edilen verilerin analizinde SPSS paket programında Mann–Whitney U testi ve Fisher Kesin Testi kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

Parametre Ve Birimler

Hs CRP : mg/dl

Glukoz : mg/dl

Na : mEq/L

K : mEq/L

Cl : mEq/L

Lökosit : $10^3/\mu\text{l}$

IL-1 : pg/ml

IL-6 : pg/ml

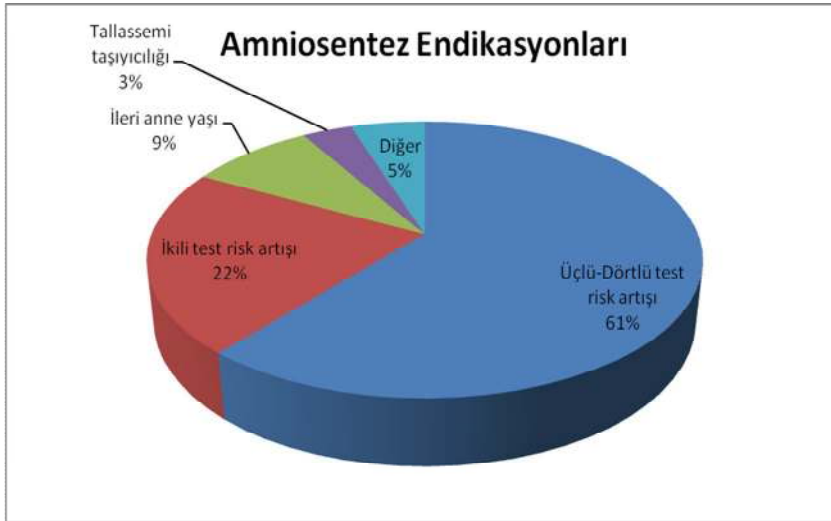
Estrojen : pg/ml

Progesteron : ng/ml

4. BULGULAR

7 aylık çalışma süremizde Perinatoloji Bölümümüzde genetik tayin amacı ile amniosentez planlanan, belirli USG anomalisi ve enfeksiyonu olmayan 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 3'ünde karyotip anomalisi (Trizomi 21) saptandı, 1 hastanın gebeliği şiddetli preeklampsisi nedeni ile 32. haftada sonlandırıldı, 5 hastaya da ulaşılamadı. 116 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen 116 gebenin yaş ortalaması $33,2 \pm 6,25$ idi. Amniosentez endikasyonları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Amniosentez endikasyonlarının dağılımı.

Gebelerin 16'sı (%13.8) 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce doğum yaptı. 100 gebe (%86.2) miadında doğum yaptı. Çalışmaya dahil edilen gebelerin doğum haftalarına göre dağılımı Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Gebelerin doğum yaptıkları haftalara göre dağılımı.

Çalışmaya katılan gebelerden erken doğum yapanlar ve miadında doğum yapanlar incelendiğinde preterm doğum yapan grupta yaş ortalaması yüksek saptandı. Ancak saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamsız olarak yorumlandı (P değeri 0,069).

Tablo 4.1. Ortalama maternal yaş ve erken doğum ilişkisi.

	Preterm	Term
Maternal yaş ortalaması	36,06 ± 3,91	32,77 ± 6,43

Amnion mayisi HsCRP düzeyi incelendiğinde 16 hastanın 0.02 mg/dl değeri ve üstünde olduğu saptandı. Bu hastaların 3'ü preterm doğum yapan grupta 10'u miad doğum yapan grupta idi. Veriler Fisher Kesin Testi ile analiz edildiğinde HsCRP düzeylerinde erken doğum yapanlar ve term doğum yapanlar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Doğum haftası – ortalama amnion mayi HsCRP ilişkisi.

		HsCRP (mg/dl)		Toplam
		<0,02	>=0,02	
Miad	n	90	10	100
	%	%90	%10	%100
Preterm	n	13	3	16
	%	%81,2	%18,8	%100
Toplam	n	103	13	116
	%	%88,8	%11,2	%100
P değeri : 0,386				

Amnion mayi glukoz düzeyleri her iki grupta incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,654). Doğum haftası ve amnion mayi glukoz seviyeleri Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Amnion mayi ortalama glukoz seviyesi ile doğum haftası ilişkisi.

	Miad	Preterm
Amnion mayi ortalama glukoz düzeyi (mg/dl)	43,25 ± 10,32	42,37 ± 12,01

Preterm grupta ve term grupta estrojen, progesteron ve Progesteron / Estrojen oranı ele alındı. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Amnion mayi ortalama estrojen, ortalama progesteron seviyeleri ve ortalama progesteron/estrojen oranının doğum haftası ile olan ilişkisi.

	Estrojen (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Progesteron / Estrojen
Preterm	219,66 ± 75,92	50,17 ± 26,22	0,25 ± 0,12
Term	219,30 ± 99,62	47,62 ± 25,00	0,23 ± 0,11
P değeri	0,743	0,994	0,660

Amnion mayisindeki IL-1 ve IL-6 seviyeleri ile erken doğum arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını anlamak için yapılan ölçümlerde IL-1 seviyesinde anlamlı bir artış saptanmazken IL-6 seviyesinde preterm doğum grubunda minimal bir artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.5. Amnion mayi ortalama IL-1 ve IL-6 seviyeleri ile doğum haftası arasındaki ilişki.

	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Preterm	37,63 ± 15,50	814,79 ± 663,94
Term	40,40 ± 50,79	744,58 ± 721,56
P değeri	0,211	0,278

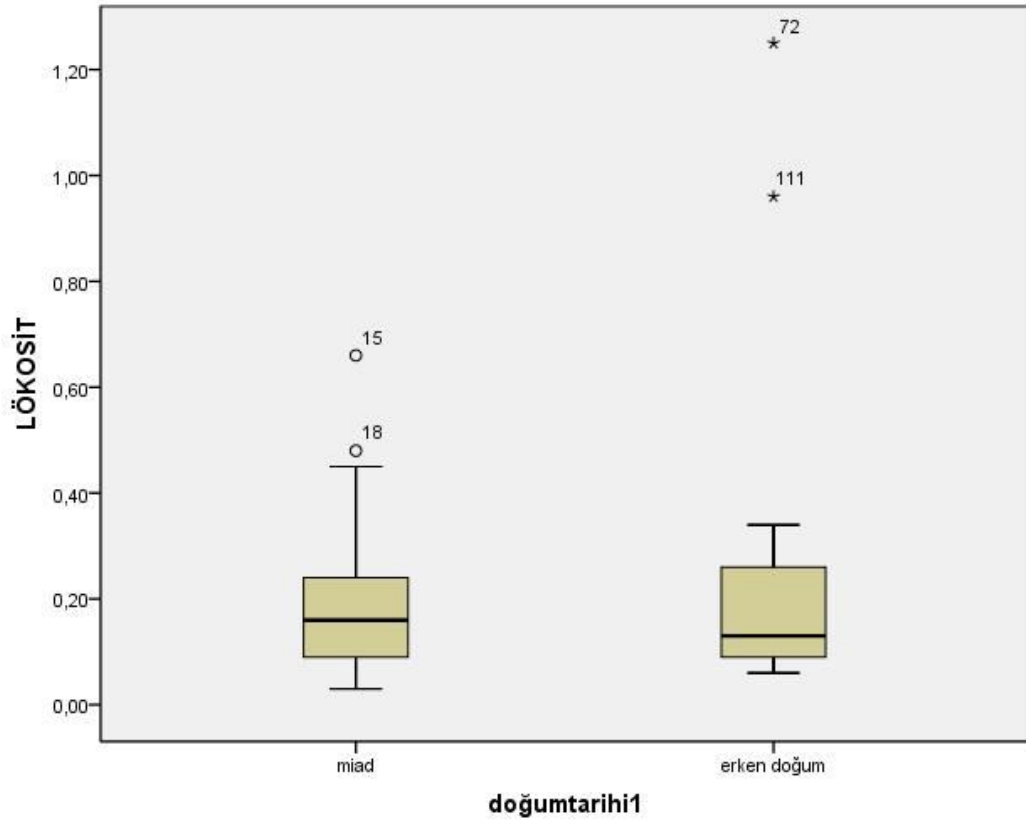
Amnion mayisinde elektrolit (Na, K, ve Cl) seviyesi ve lökosit sayımı açısından erken doğum yapanlar ve miadında doğum yapan gebeler karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6. ve Tablo 4.7.).

Tablo 4.6. Amnion mayisi ortalama elektrolit seviyesi ve doğum haftasının karşılaştırılması.

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Preterm	127,18 ± 11,95	3,55 ± 0,29	95,37 ± 11,11
Term	129,59 ± 10,24	3,64 ± 0,29	97,83 ± 9,53
P değeri	0,580	0,270	0,613

Tablo 4.7. Amnion mayisi median lökosit sayımı ile doğum haftasının karşılaştırılması.

	Preterm	Term	P
Lökosit	0,13 (min:0,06 - max:1,25)	0,16 (min:0,03 max:0,66)	0,99



Şekil 4.3. Miadında doğum yapan gebeler ile erken doğum yapan gebelerdeki amnion mai lökosit sayıları dağılımı

5. TARTIŞMA

Preterm doğum, yol açtığı yüksek perinatal mortalite ve morbidite hızlarıyla günümüzde yerini önemle koruyan ciddi bir obstetrik sorundur ve bu nedenle preterm eylemin erken tespiti hayati önem taşımaktadır.

Pek çok çalışmada preterm doğum ve prematür membran rüptürü olan son trimester gebede, intrauterin inflamasyon ve enfeksiyonun rolü araştırılmıştır. Bununla birlikte son dönemlerde subklinik intrauterin inflamatuvar sitokin cevabının gebeliğin erken dönemlerinde de oldukça önemli olabileceğine dair kanıtlar artmıştır (51).

Gebeliğin çok erken döneminde olan intrauterin bir inflamasyonda fetüsün olaya subklinik inflamatuvar cevabı arttırarak katılması bir teoridir.

Ghezzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genetik amniosentez sırasında (16-20. gebelik haftalarında) 34 haftadan önce doğum yapanlarda amnion mai CRP median değerini 183 ng/ml, 37 haftadan önce doğum yapanlarda 113 ng/ml ve 37 haftadan sonra doğum yapanlarda median değeri 57 ng/ml olarak tespit edildi. Amnion mai CRP ile erken doğum arasında korelasyon saptanmış olup CRP cut off değeri 110 ng/ml alındığında 34. gebelik haftasından önce doğum olasılığının %80.8 duyarlılık, %69.5 özgüllük ile öngörülebileceği sonucuna ulaşılmıştır (68).

Benzer şekilde Özer ve arkadaşlarının çalışmasında ise, amniyos mayisinde CRP cut off değeri 0.65 mg/L sınır alındığında 37. gebelik haftasından önceki doğumu öngörmedeki duyarlılığı %92.9 ve özgüllüğü %78.7 olarak bildirilmiştir (94).

Aynı tarihte başka bir merkezde daha fazla olgu üzerinde yapılan bir değerlendirme sonucunda ise Tarım ve arkadaşları erken doğum sıklığı önceki çalışma ile benzer sıklıkta %9.3 tespit ettiler. 15-18. gebelik haftalarında amniosentez yapılan gebelerin amniyos mayisinde CRP, glukoz ve lökosit değerinin miadında ve erken doğum yapan gruplar arasında farklılık değerlendirilmiş olup CRP ve lökosit açısından anlamlı fark göstermediğini tespit ettiler. Amnion mayisi glukoz düzeyi ise preterm grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Amnion mayisi glukoz için cut off değeri 46 mg/dl alınırse sensitivite %100 negatif prediktif değeri %100 bulundu (95).

Bizim çalışmamızda da CRP değeri preterm doğum yapan grupta bir miktar yüksek ortalamada çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Çalışmamızdaki amniyon mayisi glukoz seviyeleri ile erken doğum yapan grupta miadında doğum yapan gruba benzer seviyelerde izlendi.

CRP'nin amniyotik kaviteye ulaşması nasıl açıklanmaktadır? CRP plasental bariyeri geçemeyecek kadar (106kd) büyük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Doğumda sepsis tanısı almış fetüslerin plazmalarında CRP yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Fetal karaciğer inflamatuvar saldırıya cevaben akut faz proteinleri üretebilme kapasitesindedir. Fetal böbrekler erken gebelik döneminde olgun halde olmadıklarından yüksek kütleli molekülleri daha çok geçirebilirler. Diğer bir hipotez de subklinik renal inflamatuvar hadisenin fetal böbreklerin geçirgenlik kapasitesini değiştirmesidir. Benzer sebepler yetişkinlerde böbrek transplantasyonu ve mesane kanserinden sonra da ileri sürülmektedir. Sağlıklı insanların idrarında CRP ölçülemeyecek kadar az iken sepsis ve üriner sistem enfeksiyonu durumunda CRP idrarda ölçülebilecek duruma gelir. Diğer muhtemel mekanizma ise alveolar transudasyondur. Sonuçları anlamlı çıkan çalışmalara baktığımızda şu sorular akla gelmektedir: Bu vakalarda subklinik bir enfeksiyon olsa bile bu enfeksiyonun şiddeti ile salınan sitokinlerin miktarı, erken doğumun varsayılan tetik mekanizmasını çekmek için yeterli seviyede midirler? Bu sorular benzer örnek çalışmaları yapan ve anlamlı sonuçlar elde ederek prediktif değer taşıyabilir diyenlere sorulabilir. "CRP'nin yarılanma ömrü ne kadardır?" CRP'nin kanda ilk beliren akut faz reaktanı olan proteini olduğunu düşünürsek enfeksiyon süresi uzadıkça, hadise kronikleştikçe, yerini diğer mediatörlere ve sitokinlere bırakmalı ya da bu mediatörün amniyosta seviyesinin klinik olarak anlamlı özellik taşıyabilmesi için seviyesinin artarak korunması için enfeksiyon şiddetinin aynı olması ya da giderek artması gerekmektedir. Bu durum hastalarda şiddeti giderek artan semptomlar preterm eylem gelişmeden önce hekimi enfeksiyon uyaracaktır ve önce tedavisi yapılacaktır. Enfeksiyon ortadan kalkacaktır. Amniyosentez sırasında iğnenin batırılması en fazla bir dakika sürmekle birlikte bunun CRP salınımında hafif bir artışa neden olabileceği de akla gelmektedir.

Amnios mayisi glukoz düzeyi ile preterm doğum ve iu enfeksiyonları inceleyen daha başka araştırmacılar olmuştur. Uludoğan ve arkadaşlarının çalışmasında 28-36 hafta arasında preterm eylem tanısı alan 40 gebeye amniyosentez yapılarak aerob,

anaerob, mycoplasma kültürleri alındı ve glukoz düzeyleri ölçüldü. Kültürde üreme olan hastaların glukoz düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Eşik değeri 16 mg/dl alındığında enfeksiyon tanısında sensitivite %77, spesifite %87, pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %93 bulundu. Bu çalışma bize intraamniotik enfeksiyon tanısında glukoz ölçümü kültüre alternatif ucuz ve zahmetsiz bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Ancak preterm eylem ile subklinik intraamniotik enfeksiyonun arasındaki ilişki kesinleştiğinde daha yaygın kullanım alanı bulabilecektir (96).

Yine preterm eylem etyolojisindeki subklinik enflamasyon hipotezinden yola çıkılarak amnion mayisinde sitokin seviyeleri ile erken doğum arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Thomakos ve arkadaşları amnion mayisinde IL-6 ve TNF- α seviyelerini ölçerek preterm doğum ve intraamniotik enfeksiyonun prediktivitesini incelemiştir. Preterm doğum için bakıldığında IL-6'nın preterm doğumu saptamada %89,6 sensitivite ve %80,3 spesifiteye sahip olduğunu, TNF- α 'nın da %81,3 sensitivite ve %79,2 spesifiteye sahip olduğu bulundu. İntramniotik kültür pozitifliği için yapılan analizlerde ise IL-6'nın sensitivitesi %91,9, spesifitesi ise 73,8 bulundu, TNF- α sensitivitesi %78,4 spesifitesi %70,1 bulundu. (97)

Ghidini ve arkadaşları benzer şekilde amniyotik IL-6 ile doğum haftası arasında ters bir korelasyon saptadı. 34 haftadan küçük doğum yapanlarda miad doğum yapanlara göre intraamniyotik IL-6 median değerini daha yüksek saptadılar (570 pg/ml'ye karşın 330 pg/ml) (98). Wenstrom ve arkadaşları da daha fazla sayıda hasta ile yaptıkları çalışmada intraamniyotik IL-6 düzeylerini preterm doğum yapan grupta daha yüksek saptamışlardır (99). Atheyde ve arkadaşları mid trimester amnion mayisinde IL-16 seviyesi çalıştılar. Onların çalışmasında preterm eylem ve amniyotik kültür pozitifliği ile IL-16 seviyeleri incelendi. Her iki grupta da amniotik mayi IL-16 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu (100). Bir başka çalışmada Daskalakis ve arkadaşları mid-trimester amniyosentez yapılan gebelerde amnion mayi IL-18 seviyesini incelemiş, 37 haftadan önce doğum yapanlarda ve amnion kültüründe üreme olan hastalarda anlamlı olarak yüksek seviyede ölçmüşlerdir (101).

İnraamniotik inflamasyon hipotezi incelendiğinde preterm eylemdeki gebelerde amnionda antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin düşük olması beklenmez miydi ? Apuzzio ve arkadaşları bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesini amnion

maisinde ölçtüler. Ancak çalışma sonuçlarına bakıldığında preterm doğum yapan grupta IL-10 seviyelerinin beklenenin aksine düşük değil yüksek bulundu. (102) Gotsch ve arkadaşları da IL-10 ile yaptıkları çalışmada benzer şekilde erken doğum yapan grupta amnion mayisinde IL-10 seviyesini yüksek tespit ettiler (103). Kiefer ve arkadaşları belli sitokinlerin yüksekliğini saptamanın yetersiz kalabileceği bu nedenle bir skorlama yapılarak daha sağlıklı yorum yapılabileceğini ileri sürerek yaptıkları çalışmada kısa serviksi (25 mm altında) olan 44 gebeden amniosentez yaparak 25 ayrı sitokin çalışdı. 34 haftanın altında doğum yapan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olan sitokinler skorlamaya dahil edildi. Bu sitokinlerin içinde tek başına en belirleyici rol Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)'e aitti. Her anlamlı sitokin için 1 puan verildi. 14 mediatör kriterleri karşıladı. 34 hf'altında doğum için ≥ 8 puan prediktif oldu (%87 sensitivite, %100 spesifite, %100 ppd ve %87 npd) (104).

Bizim çalışmamızda amniotik IL-1 ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak incelendiğinde erken doğum yapan hastalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç olgu sayımızın az olmasına bağlı olabileceği gibi sitokinlerin çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile değişik derecelerde ekspresyonu da sebep olmuş olabilir. Velez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preterm eylemde amnion mayisi IL-6 düzeyi artışı ırka spesifik bulundu. Beyazlarda preterm doğumlarda IL-6 seviyesi yüksek iken siyahi ırkta aynı ilişki tespit edilemedi (105).

Benzer şekilde amnion maisinden alınan örneklerde çeşitli mediyatörler çalışılarak erken doğumun etyolojisini açıklamaya çalışılmış bazı çalışmalarda anlamlı veriler elde edilmiştir. Borna ve arkadaşları amniotik sıvıda LDH seviyesinin preterm doğum yapan hastalarda yüksek tespit ettiler (106). Namba ve arkadaşları bir fosfolipid bağlayıcı protein olan ve ve amnionda bol miktarda bulunan fibrin hemostaz regülasyonunda görev alan Annexin A2'nin koryoamnionit, erken membran rüptürü ile korelasyonunu inceledi. Amniosentez yapılan hastalarda yapılan ölçümler sonucunda histolojik koryoamnionit ve erken membran rüptürü ile istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit ettiler (107). Maymon ve arkadaşları doğum eylemi sırasında servikal dilatasyonda ve plasentanın ayrılmasında rol oynayan ekstrasellüler matriksin yıkımında görev alan matriks metatalloproteinaz 7 seviyesinin erken doğumda yüksek olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak yaptıkları çalışmada term doğum eyleminde veya amnionun mikrobial invazyonu olmayan preterm eylemde anlamlı yükseklik tespit edemediler. Ancak mikrobial invazyonu bulunan erken

doğum eyleminde anlamlı yükseklik tespit edildi (108). Vaisbuch ve arkadaşları amniotik sıvı hemoglobin konsantrasyonu ile gebelik yaşı, term-preterm spontan eylem ve intraamniotik enfeksiyon varlığı ile olan ilişkisini araştırdı. Çalışma sonucunda gebelik haftası ilerledikçe hemoglobin konsantrasyonu anlamlı olarak artmış bulundu. Preterm eylemdeki ya da EMR'li hastalarda intraamniotik enfeksiyon varlığında anlamlı artış tespit edildi (109).

Gomez ve arkadaşları farklı olarak serviks kısalığı olan membranları intakt preterm eylemli hastalarda amnionun mikrobiyal invazyon sıklığını araştırdı. Preterm eylemle başvuran ve servikal açıklığı (>3 cm) olan 401 hastaya TVUSG ve amniosentez yapıldı. Serviks 15 mm'den kısa olan hastalarda mikrobiyal invazyon anlamlı olarak daha sık izlendi (110).

Birçok hayvanda, steroid hormonların sistemik veya lokal düzeydeki değişimleri, doğum eylemini başlatan faktördür. Doğum eyleminin başlamasında progesteronun ortamdan çekilmesinin, çoğu hayvanda (örn. koyun, sığır, tavşan), başlıca etki olduğu gösterilmiştir. Koyunda bu hormonun ortamdan çekilmesinin nedeninin, fetal adrenal hücrelerin, adrenokortikotropik hormona artmış duyarlılığı olduğu sanılmaktadır. Bu durumda kortisol salgısı fazlalaşarak plasenta steroid biyosentezini yeniden yönlendirmekte ve progesteron salgısını azaltmaktadır. Koyunda, dolaşımdaki progesteronun azalması, myometrial ileti aralıklarının artışına yol açar, prostaglandin yapımını artırır ve uterusun kasılma araçlarına duyarlı olmasını sağlar. Bu modelde koyun fetusu adrenokortikotropik hormon salgısı aracılığıyla, doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunur. İnsan gebeliğindeki steroidle ilgili olaylar, koyundakiler ile özdeş değildir ve daha uzun bir süre almaktadır. Koyundaki steroid değişiklikler günler içinde olurken insandakiler 34-36. haftalarda başlar ve 5 haftadan fazla sürer (111). Anne kanında östrojen yükselmesi 34.-36. haftadan başlar ancak doğum öncesi bir geç dönem artışı olmaz. Olasılıkla insanda bir tetikçi yükselme yerine, belirli bir konsantrasyon oluşumu vardır, yada değişiklikler lokal olmakta ve anne dolaşımına yansımamaktadır (112). Progesteron etkisinde uterusun sessiz kalması ve progesteronun kesilmesiyle de uyarılabilirliğin artması alt türlerin doğum mekanizmalarında gösterilmiştir. Primatlarda progesteronun rolü doğum öncesinde progesteron düzeylerindeki belirgin düşmenin, gösterilmesi zor olduğundan tam açık değildir. Bunun yanında progesteron veya sentetik progestinlerin verilmesiyle doğumun geciktiği bilinmektedir (113,114).

Progesteron konsantrasyonunun lokal olarak düzenlendiği ve progesteronun kesilmesinin bağlanma ya da metabolizma yoluyla olduğuna inanmak için de neden vardır (115). Progesteron etkisinin blokajı ile (antiprogesteron RU 486 ile) uterus kontraksiyonları başlar. Romero ve arkadaşları, termde insan doğumunda progesteron östrojen oranlarındaki lokal değişiklikleri incelemişlerdir. Termdeki 40 kadından (20'si aktif eylemde, 20'si ise eylemde olmayan) amniotik sıvı alarak östradiol, östriol, progesteron ve DHEAS çalışmışlardır. Spontan terminal doğumdakilerin amniotik sıvılarında östradiol, östriol ve DHEAS konsantrasyonlarında eylemde olmayanlarınkine kıyasla önemli derecede artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Progesteron konsantrasyonlarında ise eylemdekilerde önemsiz bir düşme gözlenmiştir. Dolayısıyla progesteron/östrojen oranlarını aktif doğum eylemindeki kadınlarda önemli derecede düşük bulmuşlardır (116). Sonuç olarak; term doğumda lokal değişikliklerin olduğunu, östrojen-progesteron konsantrasyonlarından çok progesteron/östrojen oranının konuyla daha ilgili olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda amnion mayisinde estrojen, progesteron ve progesteron/östrojen oranı ile preterm doğum arasında ilişki saptanamadı. Mazor ve arkadaşları östrojen/progesteron oranı ile term doğum arasındaki ilişkiyi irdelenmişlerdir. Gestasyonel yaşları 37-42 gebelik haftası arasında değişen 40 kadından amniotik sıvı almışlardır. Bunun 15 tanesi aktif doğum eyleminde idi ve 25 tanesinde doğum eylemi yoktu. Her iki grupta kadından da östrojen-progesteron konsantrasyonları için kan örneği alınmıştır. Her iki çalışma grubunda plazma östrojen konsantrasyonlarında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Yanısıra, plazma progesteron konsantrasyonlarında da her iki grup arasında önemli değişiklik saptanmamıştır (117) Estrojen ve progesteron seviyelerindeki değişiklikler her ne kadar erken doğum eyleminin etyolojisinde çekici bir hipotez olsa da estrojen-progesteron seviyelerindeki değişikliklerle doğum eyleminin başlaması arasındaki ilişkiyi yalanlayan kuvvetli ipuçları elde edilmiştir.

Preterm eylemin tetiğini çeken çok sayıda mekanizmaya dair hipotezler ile amnion mayisinin incelenmesi sonucunda anlamlı ve yapılacak invaziv işlemin riskini göze almaya değecek şekilde alınan sonuçlarda sensitivite ve spesifitenin çok yüksek olması gerekmektedir. Ancak bu şekilde hastaları gereksiz riske sokmaz ya da yanlış pozitiflik nedeni ile gereksiz yere verilen tedavileri önlemiş oluruz. Bu noktadan yola çıkarak Borna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal serum AFP ile preterm

eylem ilişkisini araştırılmış ve preterm doğum yapan grupta maternal serum AFP daha yüksek bulunmuştur. (11) Alvarez de la Rosa ve arkadaşları maternal serumda IL-1,2,6,8 ve IL-2 res. seviyeleri ile preterm ilişkisi incelemişlerdir. 103 gebede maternal serum IL konsantrasyonları çalışıldı. Preterm eylem ve doğum grubunda IL-2 res. seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu. Tokolize cevap veren preterm eylem grubunda da IL-6 anlamlı olarak düşük saptandı. Bu çalışma ile maternal serum IL-6 ve IL-2 res seviyeleri preterm eylemin belirlenmesinde ve tokoliz cevabında faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (118).

Park ve arkadaşlarının çalışmasında intraamniyotik enfeksiyonu servikovaginal sikokin düzeyi ile non invaziv belirlenebilirliğini araştırmak için intakt membranlı 20-34 hafta arası 86 gebede servikovajinal sıvı toplanarak IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeyleri çalışıldı. Sonrasında amniosentez ile anion mayisinde lökosit ve amnion sıvı kültürü çalışıldı. Amnion sıvı kültür pozitifliği olan grupta servikovajinal IL-6 ve 8 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Servikovajinal IL-6'nın intraamniyotik enfeksiyonu belirlemede tanısal değeri daha anlamlı idi. IL-6 için cut-off değeri >0,216 ng/ml alındığında %75 sensitivite ve %86 spesifite intraamniyotik enfeksiyonu belirleyebildi (119).

Preterm eylem etyolojisinde subklinik enflamasyon hipotezi ile ilgili elde edilen veriler henüz yeterince sağlıklı olmayıp çelişkili çalışmalar açıklansa da mümkün olduğunca invaziv yöntemler kullanılmadan bu alanda çalışmaların devamına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çeşitli sebeplerle amniosentez yapılan 116 hastanın 16'sı 37.hafta dolmadan doğum yapmıştır ve erken doğum oranı %13.8 bulunmuştur.
2. Preterm doğum yapan grupta yaş ortalaması miadında doğum yapanlara göre yüksek çıksa da istatistiksel olarak aradaki fark anlamsız olarak yorumlandı.
3. Mid-trimester amnion mayisinde çalışılan HsCRP, IL-1, IL-6 düzeyleri ve lökosit sayımı subklinik inflamasyon hipotezinin aksine preterm doğum yapan grupta miadında doğum yapan grupla benzer bulundu. Yine enfeksiyon durumunda düşüklüğü beklenen glukoz düzeyleri de her iki grupta benzer olarak ölçüldü. Bu sonuçlar ile subklinik enfeksiyonun preterm eylem etyolojisindeki rolü tahmin edilenden daha az olduğu sonucuna varılabilir.
4. Diğer bir hipotez olan steroid hormon değerleri değişiminin doğum eylemindeki rolünden yola çıkılarak amnion mayisinde bakılan progesteron/estrogen oranı her iki grupta benzer bulundu.

Çalışmanın olgu sayısı artırılarak daha net veriler elde edilmesi muhtemel görünmektedir. Ayrıca hipotezlerle ilgili kanıtlar yetersiz ve çeşitli çalışmaların verileri çelişkili olduğu için amniosentez gibi invaziv, ve maliyeti yüksek yöntemler yerine komplikasyonu daha az, daha kolay ve risksiz yöntemlerle (maternal kan ve servikovaginal sıvı örneği ile çalışma gibi) yapılan çalışmalara ağırlık verilmesi daha uygun görünmektedir.

7. ÖZET

İKİNCİ TRİMESTER AMNİOTİK MAYİDE BAKILAN IL-1, IL6, HSCR, GLUKOZ, HÜCRE SAYIMI, ESTROJEN/PROGESTERON ORANI VE ELEKTROLİT PARAMETRELERİNİN PRETERM EYLEMİ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Preterm doğum perinatal mortalite ve morbiditenin hala en önemli sebebi olmayı sürdürmektedir. Ölümcül doğumsal anomaliler dışında yenidoğan ölümlerinin %75-%90'ından sorumludur. Yaşayan yenidoğanlarda, prematürite ise uzun dönemli sekellere neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7- %12'sidir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (1,4,5,6). Preterm doğum için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Perinatal ve neonatal ölümleri engellemek için prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacıyla da erken doğumun engellenmesi obstetrisinin önde gelen hedeflerindendir.

Çalışmamızı planlarken preterm eylem etyolojisini açıklamaya yönelik iki temel hipotez üzerinde duruldu. Bunlar preterm eylemi başlatan subklinik enfeksiyon varlığı ve steroid hormon değişimleri hipotezleri idi.

Çalışmamızda Mart 2011 - Eylül 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran çeşitli sebeplerden amniosentez yapılan 16-26 hafta 125 tekiz gebe onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 3'ünde karyotip anomalisi (Trizomi 21) saptandı, 1 hastanın gebeliği şiddetli preeklampsi nedeni ile 32. haftada sonlandırıldı, 5 hastaya da ulaşılamadı. 116 hasta ile çalışmaya devam edildi. Gebelerde amniosentez işlemi yapılırken genetik sonuçları etkilememesi için atılan ilk 2 cc'lik amniyon mayisi kullanılarak glukoz, IL-1, IL-6, HsCRP, hücre sayımı, elektrolit ve Progesteron/Estrojen oranı çalışıldı.

Gebelerin 16 tanesi 37. haftasını doldurmadan doğum yaptı. Ve preterm doğum oranı çalışmamızda %13.8 bulundu. Çalışmamızda preterm doğum yapan grup ile miadında doğum yapan grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak benzer bulundu. Ayrıca her iki grupta hastaların amniyon mayisindeki glukoz, IL-1, IL-6, HsCRP, hücre sayımı, elektrolit ve Progesteron/Estrojen oranı benzer bulundu.

Her iki hipotez ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen veriler çelişkili olsa da daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar bize daha net bilgiler sunabilir.

Anahtar kelimeler: Amniosentez, HsCRP, glukoz, IL-1, IL-6, progesteron/estrogen oranı, lökosit sayımı,

8. ABSTRACT

ROLE OF THE SECOND TRIMESTER AMNIOTIC FLUID “IL-1”, “IL6”, “HSCRp”, “GLUCOSE”, “CELL COUNT”, “PROGESTERONE/ESTROGEN RATIO” AND “ELECTROLYTE” PARAMETERS TO DETERMINE THE PRETERM LABOR

Preterm birth still continues to stay as the most important reason of perinatal morbidity and mortality. It is responsible for the 75-90% of newborn deaths except fatal congenital anomalies. Prematurity can also cause long-term sequelae for the alive newborns. In the developed countries, preterm birth is approximately 7-12% of all the births. This ratio is higher in the developing countries (1,4,5,6). There are a lot of risks for preterm birth. Prevention of preterm birth is one of the leading objectives of obstetrics to avoid the morbidity, which can occur because of prematurity, as well as perinatal and neonatal deaths.

As we are planning our study for explaining the etiology of preterm labor, two main hypotheses are emphasized. These are presence of subclinical infection, which starts preterm labor, and steroid hormone changes.

16-26 week pregnant 125 patients that referred to Akdeniz University Medicine Faculty Obstetrics and Gynecologic Clinic and had amniocentesis with various reasons between “March, 2011 – September, 2011” were included in our study with their informed consent. 3 patients were detected to have karyotype anomaly (trisomy 21). 1 patient's pregnancy was terminated because of severe preeclampsia at 32nd week. 5 patients couldn't be reached. The study was maintained with 116 patients. Glucose, IL-1, IL-6, HsCRP, cell count, electrolyte and progesterone/estrogen ratio were worked with 2 cc amniotic fluid not to affect the genetic results of amniocentesis in pregnant patients.

16 of patients gave birth before completing 37th week and preterm birth ratio was found 13.8%. In our study, both the mean age of group with preterm birth and the mean age of group with term birth were found statistically similar. Also, glucose, IL-1, IL-6, HsCRP, cell count, electrolyte and progesterone/estrogen ratio in amniotic fluids were similar for both of the groups. Although the data, which was

obtained from the studies for both two hypothesis, was conflicting; studies with larger amounts of patients can provide us more clear information.

Key words: Amniocentesis, HsCRP, glucose, IL-1, IL-6, progesterone/estrogen ratio, leukocyte count

9. KAYNAKLAR

1. Amon E. Preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529-79.
2. Rush RW, Davey DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 806-11.
3. MJ Vincer, AC Allen, KS Joseph, DA Stinson, H Scott, E Wood Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study *Pediatrics*, 118 (2006), pp. E1621-e1626
4. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *Williams obstetrics*. 20th ed. New Jersey: Prentice-Hall International 1997; 797-826.
5. Lockwood CJ, Senyei AE, Dischie MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.
6. Bittar ER, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectina in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 178-81.
7. Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H. Erken membran rupturu ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni* 2003; 34(3): 13-6.
8. Creasy RK. Preterm labor and delivery in: Creasy RK Resnik R. (eds). *Maternal Fetal Medicine - Principles and Practice*. Saunders, Philadelphia: 494.
9. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in Perinatology* 2001; 2001: 223-35.
10. Cooper RL, Goldenberg RL. A multicenter study of preterm birthweight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-83.
11. Ehrenhaft PM, Wagner JL. Changing prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1989; 74(3 Pt 2) : 528-35.
12. Mastrobattista JM. Therapeutic Agent in Preterm Labor Steroids: *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 43(4): 802-8.
13. Martin L, Pernol l. Late pregnancy complications; *Current Obs. And Gynecologic Diagnosis and Treatment* 1994; 331.
14. Creasy RK, Gummer BA. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gyneceol* 1980; 55: 692-5.

15. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early sign and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1150-3.
16. Roman AS, Pernoll ML. Late pregnancy complications. *Current Obstetrics and Gynecology* 9th edition, Appleton&Lange, London, UK 2003; 286-300.
17. Mortensen OA, Franklin J. Prediction of birth. *Acta Obstet Gynecology Scand* 66: 507-511, 1987.
18. Iams JD, Goldenberg RL. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Eng J Med* 1996; 334: 567-72.
19. Kishnir O, Izquierdo LA. Transvaginal measurement of cervical length. *J Reprod Med* 1995; 40: 380-82.
20. King JF, Grant A. Beta mimetics in preterm labour: an overview of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 95: 211-22.
21. Cox SM, Sherman ML, Levens KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 767-72.
22. Linhart JG, Olson L, Goodrum T. Preterm labour at 32 to 34 weeks gestation: effect of a policy of expectant management on length of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 179.
23. Weismiller DV. Preterm labor. *American Family Physician* 1999; 59(3): 593-602.
24. Iams JD, Casal D, McGregor JA. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1): 141-5.
25. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27: 1-20.
26. Lockwood CJ, Senyei AE. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991; 325: 669-74.
27. Hellemans Pi Gerris J. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *British Journal of Obstet and Gynecol* 1995; 102: 207-12.
28. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL. Second trimester maternal serum marker screening: Maternal serum alpha fetoprotein, beta human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 986-74.

29. Moawad AH, Goldenberg RL. The preterm prediction study: the value of serum AFP, ALP, CRH and other serum markers for prediction of spontaneous labour. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 990.
30. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, high blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1034-40.
31. Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor, association with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 509-14.
32. İliçin, Ünal, Biberoglu, Akalın, Süleymanlar. *Temel İç Hastalıkları* 1996; Birinci basım; Cilt 2: 1910.
33. Holbrook RH, Laros RK, Creasy RK. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 1989; 6: 62.
34. Jaye DC, Waites KB. Clinical applications of CRP in pediatrics: *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
35. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 3; 286(13); 1581-7.
36. Gutteberg TJ, Askvik K, Jorgensen I. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 203-5.
37. Watts OH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 176-80.
38. Hawryshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S, Pollard A, Papsin FR. Premature rupture of membranes: The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:240-6.
39. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, CRP are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J of Obstet Gynecol* 1995; 173: 1258-62.

40. Potkul RK, Moavad AH, Ponto KL. The association of subclinical infection with preterm labor: The role of C-reactive protein. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 642-5.
41. Romero R, Sirtari M. Infection and Preterm Labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817.
42. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 434.
43. Holbrook RH, Laros RK, Creasy RK. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinat* 1989; 6: 62.
44. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winker CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; 77: 343-7.
45. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand 1990. Sydney, ISSN 1038-7234, 1992.
46. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alfa fetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1529.
47. Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA. Preterm labor in twin pregnancies: Prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 719.
48. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002; 15; 65(2): 241-8.
49. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intraamniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 756-9.
50. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
51. Lee SE, Romero R, Jung H, Park CW, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3): 294 el-6.

52. Hiller SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kwiat NB, Essenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941- 8.
53. Markenson GR, Martin RK, Tillotson-Criss M, Foley KS, Stewart RS, Yancey M. The use of polymerase chain reaction to detect bacteria in amniotic fluid in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1471-7.
54. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Perinat* 1989; 6: 62.
55. McDonald HM, Chambers HM. Intrauterin infection and spontaneous midgestation abortion: Is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8: 220-7.
56. Gonzales-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C, Bermejo B, Cabero L. Amniotic fluid glucose and cytokines values in the diagnosis of amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 155-8.
57. Figureoa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sebgal PB, Tejani N. Evolution of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(4): 241-7.
58. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez G, Diamond MP. Thediagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 805-16.
59. Splichal I, Trebichavsky I. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. *Folia Microbiol (Praha)* 2001; 46(4): 345- 51.
60. Amory JH, Hitti J, Lawler R, Eschenbach DA. Increased tumor necrosis factor-alpha production after lipopolysaccharide stimulation of whole blood in patients with previous preterm delivery complicated by intraamniotic infection or inflammation. *J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1064-7.

61. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 1080-8.
62. Hirsch E, Muhle RA, Musalli GM, Blanchard R. Bacterially induced preterm labor in the mouse does not require maternal interleukin-1 signaling. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 523-30.
63. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Campbell WA. Relationship of amniotic fluid markers of intraamniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *Perinatol* 1999; 19: 4.
64. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor. *J Clin Invest* 1990; 85: 1392-1400.
65. Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 901-11.
66. El-Bastawisi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: A review. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt2): 1056-64.
67. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1130-6.
68. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(2): 268-73.
69. Johansson B, Somolyo AP. Electrophysiology and excitation-contraction coupling. *The handbook of physiology*: Williams and Wilkins 1998; 301.
70. Garfield RE, Sims S. Gap junctions: Their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science* 1977; 198: 958.
71. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of the women during labour. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 254.
72. Thornburn GD, Challis JRG. Endocrine control parturition. *Endocrinol* 1978; 79: 5.

73. Challis JRG, Mitchel BF. Hormonal control of preterm and term parturition. *Semin Perinatol* 1982; 5: 192.
74. Csapo AI. Force of labor. Principles and practice of obstetrics and perinatology. John Wiley and Sons 1981; 761.
75. Mac Lennan AH. Relaxin-a review. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1981; 21: 195.
76. Garfield RE, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol* 1988; 10: 436-90.
77. Nathanielz PW. Comparative studies on the initiation of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 127-32.
78. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM. 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* 182: 1089, 2000
79. Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* 2003; 110 (20): 103-6.
80. Mastrobattista JM. Therapeutic Agent in Preterm Labor Steroids: *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 43(4): 802-8.
81. Abel EL. Critical evaluation of the obstetric use of alcohol in preterm labor. *Drug and Alcohol Dependence* 1981; 7: 367.
82. Boyde JG. Beta adrenergic agonists. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(4): 688-96.
83. Bieniarz J, Ivankovich A and Scommegna A. Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 910.
84. Von der Pool BA. Preterm labor: Diagnosis and treatment. *American Family Physician* 1998; 57(10): 2457-64.
85. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 3.
86. Greber EA. Dilemmas in the pharmacological management of preterm labor. *Obstet Gynecol Survey* 1989; 7: 44.
87. Meis PJ. 17 Hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. Lippincott Williams&Wilkins 2005; 1128-34.
88. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous

- preterm birth in women at increased risk: A randomized plasebocontrolle double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-24.
89. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 948-67.
90. Gelisen O. Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. in: *Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network 2001; 1149-55.
91. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B. What we have learned about the predictors of preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 27(3): 185-93.
92. Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: Knobil E, Neill JD editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 1994; 985-1031.
93. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: Impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1127-31.
94. Özer KT, Kavak ZN, Gökaslan H, Elter K, Pekin T. Predictive power of maternal serum and amniotic fluid CRP and PAPP-A concentrations at the time of genetic amniocentesis for the preterm delivery. *European J Ob Gyn and Rep Biology* 2005; 122: 187-90.
95. Tarım E, Bağış T, Kılıçdağ EB, Sezgin N, Yanık F. Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery? *J Perinat Med* 2005; 33(6): 524-9.
96. Uludoğan M, Kuyumcuoğlu U. Görgen H, Delikkara M: Preterm Doğum Eyleminde İntraamniyotik Enfeksiyon ve Amniyotik Sıvı Glukoz Düzeyleri. *Perinatoloji Dergisi* 1995; 3(1-2): 59-63.
97. Thomakos N, Daskalakis G, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor-a at mid-trimester genetic amniocentesis: Relationship to intra-amniotic microbial invasion and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 148: 147-51.
98. Ghidini A, Chuka BJ, Catherine YS, John CP. Elevated Amniotic Fluid Interleukin-6 Levels During the Early Second Ikimester Are Associated With

- Greater Risk of Subsequent Preterm Delivery. *American Journal of Reproductive Immunology* 1997; 37: 227-31.
99. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Cliver SP. Elevated second-trimester amniotic fluid IL-6 levels predict preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 178: 3.
 100. Athayde N, Romero R, Maymon E, Gomez R, Pacora P, Yoon BH, Edwin SS. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1): 135-41.
 101. Daskalakis G, Thomakos N, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Amniotic fluid interleukin-18 at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intraamniotic microbial invasion and preterm delivery. *BJOG* 2009; 116(13): 1743-8.
 102. Apuzzio J, Chan Y, Al-Khan A, Illsley N, Kim PL, Vonhaggen S. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 313-7.
 103. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Espinoza J, Kim CJ, et al. The anti-inflammatory limb of the immune response in preterm labor, intra-amniotic infection / inflammation, and spontaneous parturition at term: a role for interleukin-10. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(8): 529-47.
 104. Kiefer DG, Keeler SM, Rust O, Chow SS, Craig ME, Peltier MR, et al. Amniotic fluid inflammatory score is associated with pregnancy outcome in patients with mid trimester short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 68.e1-6. Epub 2011 Aug 11.
 105. Velez DR, Menon R, Thorsen P, Jiang L, Simhan H, Morgan N, et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Ann Hum Genet* 2007; 71(Pt 5): 586-600. Epub 2007 Mar 7.
 106. Borna S, Mirzaie F, Abdollahi A. Mid-trimester amniotic fluid C-reactive protein, ferritin and lactate dehydrogenase concentrations and subsequent risk of spontaneous preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(4): 400-3.

107. Namba F, Ina S, Kitajima H, Yoshio H, Mimura K, Saito S, Yanagihara I. Annexin A2 in amniotic fluid: correlation with histological chorioamnionitis, preterm premature rupture of membranes, and subsequent preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(1):137-44. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01651.x. Epub 2011 Sep 28.
108. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Gomez R, Seubert DE. Matrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1545-53.
109. Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Kim CJ, et al. Amniotic fluid fetal hemoglobin in normal pregnancies and pregnancies complicated with preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(5): 388-97.
110. Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 678-89.
111. Speroff L. KH4-Speroff L: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 5.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 300.
112. Davidson BJ, Murray RD, Challis JRG, Valenzuela GJ. Estrogen progesterone, prolactin, prostaglandin E2, prostoglandin PGF2a. 13, 14-dihydro 15-ketoprostaglandin F2a and 6-keto prostaglandin PGF1a gradients across the uterus in women in labor and not in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 54.
113. Femini M, Borenstein R, Dreazen E, Apeiman Z, Mosilner BM, Kesslerl, Lancet M. Pevention premature labor by 17 a-hydroxyprogesteronecaproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 574.
114. Erny R, Pigne A, Prouvost C, Gamerre M, Malet C, Serment H, Barrat J. The effectsof oral administration of progesterone tor premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 525.
115. Khan-Dawood FS. In vitro conversion of pregnolone to progesterone in human term placenta and fetal membranes before and after onset of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1333.

116. Remore R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benviste R. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 567-61.
117. Mazor M, Wiznitzer A, Levy J. The relationship between E/P ratio and term human parturition. *Isr Med Sci* 1993; 29: 97-9.
118. Alvarez-de-la-Rosa M, Rebollo FJ, Codoceo R, Gonzalez Gonzalez A. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(1): 57-60.
119. Park JW, Park KH, Lee SY. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with preterm labor: various cytokines in cervicovaginal fluid. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 486: 221.