



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

**KLİNİĞİMİZDEKİ PRETERM DOĞUMLARIN
MATERNAL VE FETAL SONUÇLARININ
5 YILLIK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ADEM YOLDAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



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

**KLİNİĞİMİZDEKİ PRETERM DOĞUMLARIN
MATERNAL VE FETAL SONUÇLARININ
5 YILLIK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ADEM YOLDAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. ELİF AĞAÇAYAK
TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi deneyim ve emeklerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Talip Gül, Prof. Dr. Ahmet Yalınkaya, Doç.Dr. M.Sıddık Evsen, Doç.Dr. M.Erdal Sak, Yrd. Doç.Dr. Ali Özler, Yrd. Doç.Dr. Abdulkadir Turgut, Yrd. Doç.Dr. Senem Yaman Tunç, Yrd. Doç.Dr. Elif Ağaçayak, Yrd. Doç.Dr. M.Sait İçen, Yrd. Doç.Dr. Fatih Mehmet Fındık'a ayrı ayrı teşekkür ederim. Tezimde meslek hayatımda bana yardımlarını esirgemeyen Elif Ağaçayak'a ayrıca teşekkür ederim.

4 yıl boyunca beraber çalıştığım başta Uzm. Dr. Nurullah Peker olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve dualarına hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve tüm kardeşlerime teşekkür ederim. Bu zorlu ve meşakethli süreçte desteğini anlayışıyla birlikte benden esirgemeyen BİRCAN'ıma teşekkür ederim.

Dr. Adem YOLDAŞ

ÖZET

Preterm doğum, gebeliğin yaşayabilirlik sınırından sonra ve 37 hafta veya 259 günden önce doğumun gerçekleşmesidir. Preterm doğumlar perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Çalışmamıza, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde Eylül 2010 ile Ağustos 2014 yılları arasında, 24 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğum yapan 5613 gebeden preterm doğum yapmış 649 hastanın dosyası ve bu gebelikler sonucu doğmuş olan yenidoğanların ilk bir saatlik değerlendirmeleri dahil edildi. Daha önce bir veya daha fazla sezeryan öyküsü olup ek obstetrik bir problemi olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Veriler hastane elektronik veri tabanından elde edildi. Bu hastalardan, 25'i (%3.85) 18 yaş ve altı, 471'i (%72.57) 19-34 yaş arası, 153'ü (%23.57) 35 yaş ve üzerindeydi. En küçük gebemiz 14 yaşında, en büyük gebemiz 48 yaşındaydı. Daha önce hiç doğum yapmamış 99 gebe (%15.3), bir kez doğum yapmış 95 gebe (%14.6), iki doğum yapmış 89 gebe (%13.7), üç doğum yapmış 44 gebe (%6.8), dört doğum yapmış 45 gebe (% 6.9) beş veya daha fazla doğum yapmış 73 gebe (%11.2) mevcuttu. Çalışmamızda preterm doğum oranı %11.56 olarak bulunmuştur. Preterm doğumların (%25.4) preterm eylem, (%23.7) PPRM (preterm eylem + erken membran rüptürü) nedeni olmuştur. Erken doğumların %50.9'u ise maternal-fetal problemler nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu grup içerisinde en fazla hipertansif hastalıklar bulunmaktadır (%23.7).

Doğum haftası ile yenidoğan ilk bir saati değerlendirildiğinde, doğum haftası azaldıkça yenidoğan yoğun bakıma yatış ($p<0.000$), entübe edilip yenidoğan yoğun bakıma yatış ($p<0.000$), PM-RDS ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakıma yatış ($p<0.001$), doğduktan sonra ex ($p<0.001$) gibi komplikasyonların arttığı görüldü. Erken doğum nedeni ile antenatal kalış süreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızda, diabet olanlarla olmayanların yenidoğan yoğun bakıma yatışları arasında anlamlı fark izlendi. Erken doğum nedeni ile postnatal kalış süreleri arasında anlamlı fark izlendi($p<0.000$). Preeklampsi, eklampsi ve HELLP ile komplike gebeliklerde sezaryenle doğum hızı %85.7 olarak saptandı.

Çalışmamızda antenatal steroid uygulanan grupta yeni doğan yoğun bakıma yatışın daha fazla görüldü. Preterm doğum halen özellikle fetal morbidite

mortalitenin önemli bir nedeni olup bu hasta gruplarının önceden tespit edilmesi, risk faktörlerinin belirlenip önlemlerinin alınması ve özellikle doğan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım koşullarının olduğu merkezlerde takibi ve tedavisi ile neonatal morbidite ve mortalitede iyileşme olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: preterm doğum, preterm eylem, fetal morbidite, mortalite

ABSTRACT

Preterm birth is defined as the birth which occurs between the limit of viability and the 37 weeks or 259 days of gestation. Preterm birth is a major cause of perinatal morbidity and mortality. In this study, the clinical data of 649 women (out of 5,613) who had preterm birth between September 2010 and August 2014 at Dicle University Medical School Gynecology and Obstetrics Department and the first neonatal hour of their babies were investigated. The women who had a history of caesarean birth and no additional obstetric problems were excluded from the study. Patient data were retrieved from the electronic databases. The ages of the patients included 25 (3.85%), <18 years; 471 (72.57%), 19-34 years; and 153, (23.57%) >35 years (range, 14-48 years). Numbers of previous births were as follows: none, 99 (15.3%); once, 95 (14.6%); twice, 89 (13.7%); three times, 44 (6.8%), four times, 45 (6.9%) and five times or more, 73 (11.2%). Overall preterm birth rate was 11.56%. Most of the births were resulted from maternal-fetal problems (50.9%), followed by preterm labor (25.4%) and preterm labor + preterm premature rupture of membranes (PPROM) (23.7%). Also, hypertensive disease (23.7%) constituted the majority of the maternal-fetal problems.

The analysis on the week of delivery and the first neonatal hours revealed that the decrease in the gestational period was correlated with an increase in the duration of neonatal stay in neonatal intensive care unit ($p<0.000$), duration of neonatal intubation in neonatal intensive care unit ($p<0.000$), duration of neonatal stay in neonatal intensive care unit due to respiratory distress syndrome ($p<0.0001$), and neonatal mortality ($p<0.001$). No significant correlation was found between the causes of preterm birth and antenatal hospitalization periods and no significant difference was detected between the diabetic and non-diabetic babies in terms of neonatal stay in neonatal intensive care unit. However, a significant correlation was established between the causes of preterm birth and postnatal stay in neonatal intensive care unit ($p<0.000$). The birth rate for the caesarean births in the pregnancies with preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome and the

complicated pregnancies was 85.7%. The patients who underwent antenatal steroid had longer periods of stay in neonatal intensive care unit.

Preterm birth remains a major cause of fetal morbidity and mortality. Therefore, it is crucially important that these patients should be timely diagnosed and their risk factors should be investigated. Moreover, the morbidity and mortality rates can be reduced if the neonatal babies are followed up and treated in the centers with sophisticated neonatal intensive care conditions.

Key words: preterm birth, preterm labor, fetal morbidity, mortality

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans, Perinatal Morbidite ve Mortalite	3
2.2. Doğum Eyleminin Fizyolojisi ve Endokrinolojisi	4
2.3. Spontan Preterm Doğumun Patogenezi	7
2.3.1. Maternal veya Fetal Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın Prematür Aktivasyonu	7
2.3.2. İnflamasyon	9
2.3.3. Desidual Kanama	10
2.3.4. Patolojik Uterin Gerilme ve Patolojik Servikal Değişiklikler	10
2.4. Erken Doğumu Başlatan Mekanizmalar	11
2.5. Etiyoloji	14
2.5.1 Yaşam Tarzı ve Alışkanlıklar	15
2.5.2. Maternal Yaş ve Parite	16
2.5.3. Uterin Anomaliler	16
2.5.4. Obstetrik Komplikasyonlar ve Maternal Hastalıklar	17
2.5.5. Cerrahi Girişim	18
2.5.6. Erken Membran Ruptürü (EMR)	18
2.5.7. Ürogenital Sistem Enfeksiyonla	18
2.5.8. Preterm Doğum Öyküsü	19
2.6. Yüksek Riskli Grupların Saptanması	20
2.7. Preterm Eylem Tanısı	21
2.7.1. Preterm Eylemin Klinik Göstergeleri	21
2.7.2. Preterm Doğumun Biyokimyasal Belirteçleri	26
2.8. Preterm Doğum Önleme Programları	28
2.9. Preterm Eylemin Tedavisi	30
2.9.1. Yatak İstirahati	30
2.9.2. Sedasyon	31
2.9.3. Hidrasyon	31
2.9.4. Tokoliz	31
2.10. Preterm Doğum Riski Olan Hastalarda Kortikosteroid Kullanımı	40
2.10.1. Etki Mekanizması	40
2.10.2. Ajan Seçimi	41
2.10.3. Uygulamada Gestasyonel Yaş	42
2.10.4. Tek Uygulamanın Güvenliği Fetus ve İnfanata Etkileri	43
2.10.5. Alternatif Doz Rejimleri	44
2.10.6. Preterm Prematür Membran Ruptüründe Steroid Kullanımı	46
2.10.7. Antenatal Steroidler ve Sürfaktan Tedavisi	46

2.11. Prematürite	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
4.BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	105
7. KAYNAKLAR	108

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 2.1. Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrisi	51
--	----

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1.1. Preterm doğum nedenleri	2
Tablo 2.1. Prematüre bebeklerin doğum haftasına göre yaşam oranları ve doğumda 1 hafta gecikmenin bu oranlara etkisi	4
Tablo 2.2. Preterm eylem nedenleri	15
Tablo 2.3. Uterin anomalilerin preterm doğum oranları	17
Tablo 2.4. Belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski	19
Tablo 2.5. İkinci gebelikte preterm doğumun (PTD) tekrarlama riski	20
Tablo 2.6. Üçüncü gebelikte preterm doğumun tekrarlama riski	20
Tablo 2.8. Bishop Skorlama Sistemi	22
Tablo 2.10. β -adrenerjiklerin kontrendikasyonlar	36
Tablo 2.11. β -adrenerjiklerin yan etkileri ve insidansları	37
Tablo 4.1. Demografik özellikler	58
Tablo 4.2. İlk başvuruda yapılan Obstetrik-Doppler USG bulguları	60
Tablo 4.3. Başvurudaki gebelikte erken doğum nedenleri	61
Tablo 4.4. Erken doğum nedeni ile yenidoğan ilk bir saat arasındaki ilişki	62
Tablo 4.5. Sezaryen endikasyonları	63
Tablo 4.6. Prematüre yenidoğanların APGAR skorları	64
Tablo 4.7. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları	64
Tablo 4.8. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları ve doğum haftalarının karşılaştırılması	65
Tablo 4.9. Prematüre yenidoğanların doğum haftaları ile yeni doğan ilk bir saatinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.10. Prematüre yenidoğanların doğum haftaları ile doğum şekillerinin karşılaştırılması	67
Tablo 4.11. Preterm eylem + EMR ile yalnızca EMR olan preterm doğumların doğum şekillerinin karşılaştırılması	67
Tablo 4.12. PPROM-ilk başvuru gebelik haftası	68
Tablo 4.13. Pprom-servikal açıklık karşılaştırılması	69
Tablo 4.14. Erken doğum nedeni ile antenatal kalış süresi karşılaştırılması	69
Tablo 4.15. Erken doğum nedeni ile postnatal kalış süresi karşılaştırılması	70
Tablo 4.16. Hipertansiyonu olan hastaların doğum şekillerinin karşılaştırılması	71
Tablo 4.17. Hipertansiyonu olan hastaların sezeryan endikasyonları	72
Tablo 4.18. Hipertansiyon –Doğum kilosu	73
Tablo 4.19. Diabetik hasta-doğum şekli	73
Tablo 4.20. Diabetik hasta –sezeryan endikasyonları	74
Tablo 4.21. Erken doğum nedeni - mekonyum varlığı	75
Tablo 4.22. Gebelik haftası –sezeryan endikasyonu	76
Tablo 4.23. Hipertansiyon – Hipertansiyon olmayan hastaların doğum şeklinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.24. Hipertansiyon olan gebelerle- ht olmayan gebelerin sezeryan endikasyonları	78
Tablo 4.25. Hipertansiyon - doğumkilosu karşılaştırılması	80
Tablo 4.26. pprom - doğumşekli karşılaştırılması	81
Tablo 4.27. Sezeryanendikasyonu - pprom-emr- pprom ve emr olmayanlar	82
Tablo 4.28. Diabet - doğumşekli karşılaştırılması	84
Tablo 4.29. Sezeryanendikasyonu - diabet karşılaştırılması	85

Tablo 4.30. Diabet-yenidoğan akibeti ilk bir saat karşılaştırılması	86
Tablo 4.31. Diabet - usg karşılaştırılması	86
Tablo 4.32. Hipertansiyon - usg karşılaştırılması	87
Tablo 4.33. Hipertansiyon - dopler karşılaştırılması.....	87
Tablo 4.34. Hipertansiyon - doğumgebehafta karşılaştırılması	88
Tablo 4.35. Yenidoğan akibeti - antenatalsteroid karşılaştırılması	89
Tablo 4.36. Doğum kilosu - yenidoğan akibeti karşılaştırılması	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AFP	Alfa fetö protein
AGA	Appropriate for gestational age
ALP	Alkalen fosfataz
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
ASTECS	Antenatal Steroids For Term Caesarean Section
ATPaz	Adenozin trifosfataz
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CSF	Colony Stimulating Factors
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	Diabetes mellitus
E	Östrojen
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriole
EMR	Erken membran rüptürü
FDA	Food and Drug Administration
GJ	Gap-junction
HELLP	Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet düşüklüğü
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
HT	Hipertansiyon
IGFBP-1	Insulinlike growth factor binding protein-1
İL	İnterlökin
İUGG	İntra uterin gelişme geriliği
İVK	İntraventriküler kanama
İVD	İndüksiyonla vajinal doğum

LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LGA	Large for gestational age
MHZF	Myozin hafif zincir fosfataz
MHZK	Myozin hafif zincir kinaz
MS	Maternal serum
NEK	Nekrotizanenterokolit
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NIH	National Institute of Health
NPD	Negatif prediktif değer
NST	Non stress test
P	Progesteron
PAF	Platelet aktive edici faktör
PDA	Patent ductus arteriosus
PE	Preterm eylem
PG	Prostoglandin
PPD	Pozitif prediktif değer
PPROM	Preterm prematür membran rüptürü
PTD	Preterm doğum
RDS	Respiratuar distress sendromu
SGA	Small for gestational age
SVD	Spontan vajinal doğum
TNF	Tumour necrosis factor
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi

1.GİRİŞ

Preterm doğum, gebeliğin yaşayabilirlik sınırından sonra ve 37 hafta veya 259 günden önce doğumun gerçekleşmesi demektir (1). Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10-11'dir (2). Preterm doğum günümüzde anomalisi olmayan fetusun prognozunu belirleyen en önemli neden olup, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. İntraventriküler kanama (İVK), Respiratuar distress sendromu (RDS) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi erken dönemde ortaya çıkan sorunlar term bebeklere göre pretermelerde daha sık görülmektedirler (3). Geç dönemde ise serebral palsy, işitme kayıpları ve görme bozuklukları gibi nedenler preterm bebeklerde sıklıktır(4). Preterm doğumu önleme çabalarına rağmen, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki zorluklar, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuçlar alınamamaktadır. Son 20 yılda preterm doğum oranları artmaktadır. Bu durum çoğul gebelik oranlarının ve obstetrik girişim sıklığındaki artışa bağlıdır(5). Doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve maturite arttıkça, neonatal yaşam beklentisi olasılığı artmaktadır (6). Preterm doğum komplikasyonlarına ait ciddi morbidite ve mortalite nin en çok 34.haftadan küçük doğumlarda olduğu bildirilmiştir. Neonatal mortalite oranlarına bakıldığında, %83'ünün 37. Gebelik haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere ait olduğu belirtilmektedir (7,8).

Preterm doğum şu şekilde sınıflandırılabilir:

1-Geç preterm:34-36 hafta arası

2-Orta derecede preterm:32-34 hafta arası

3-İleri derecede preterm:32 haftadan küçük

4-Aşırı preterm:28 haftadan küçük

Preterm doğumların %70-80'i spontan preterm doğumdur. Bütün preterm doğumların %40-50'sinin nedeni preterm eylem, %20-30'unun nedeni preterm prematür membran rüptürüdür. Preterm doğumun geri kalan %20-30'luk bölümünün nedeni ise fetal - maternal problemler nedeniyle yapılan girişimlerdir (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Preterm doğum nedenleri (9)

Neden	Sıklık (%)
Spontan preterm eylem	30-50
Çoğul gebeliğe bağlı nedenler	10-30
PPROM	5-40
Preeklampsi/Eklampsi	12
Antepartum kanama	6-9
Fetal büyüme geriliği	2-4
Diğer: Servikal yetmezlik gibi.	8-9

Preterm doğum tanısı, düzenli ağrılara eşlik eden servikal açıklık ve/veya silinme olarak tanımlanan klinik değerlendirmelerle konulmaktadır. Başlangıçta belirlenmiş, çalışma gruplarını seçmek için oluşturulan spesifik kriter; servikte en az %80 silinme veya 2 cm'den fazla açılmaya neden olan devamlı uterin kasılma (20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 kontraksiyon) dır.

Preterm doğum tehdidindeki hastalar genellikle preterm doğumu önlemek için tokolitik ajan kullanırlar. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu yedi güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal morbidite ve mortalitede belirgin azalmaya neden olmadığını göstermiştir (10).

Yaptığımız çalışmada amacımız; en sık antenatal hospitalizasyon ve en önemli perinatal mortalite ve morbidite nedeni olan preterm eylem ve doğumun tanısı, tedavisi, bebekte ve annede görülen morbidite ve mortalite sebeplerini saptamak, bu sebeplerin ortadan kaldırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olmak ve eğer varsa etkin tedavi modelinin planlanmasında rehberlik görevi oluşturmaktır. Böylece, daha az morbidite ve mortalite hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans, Perinatal Morbidite ve Mortalite

Teknolojideki ve hasta takibindeki gelişmelere rağmen gebelikte rastlanabilen pek çok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların görülme sıklığında önemli bir azalma elde edilememektedir. Günümüzde ülkeler ve ırklar arasında, taşınan risklere göre farklılıklar olmakla birlikte her 10 gebelikten birinde prematür eylem ve doğum olmaktadır (11).

Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin % 83-85'inde neden Prematüriteye bağlı sorunlardır. 37. haftadan önce doğan bu bebeklerdeki neonatal ölümlerin %66'sı 29. haftadan küçük doğumlarda görülmektedir (11-12). 29. haftadan küçük doğumlarda gestasyonel yaş sağ kalım için daha önemli bir belirteçken, 29. haftadan sonra, doğum ağırlığı, sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; nekrotizan enterekolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), respiratuar distres sendromu (RDS), hiperbilirubinemi, retinopati ve bronkopulmoner displazidir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Prematüre bebeklerin doğum haftasına göre yaşam oranları ve doğumda 1 hafta gecikmenin bu oranlara etkisi (4)

Gebelik haftası	Haftaya göre yaşam (%)	Bir haftanın yaşama oranına etkisi (%)
23	25	25
24	50	20
25	70	10
26	80	6
27	86	5
28	91	3
29	94	1
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99	<1
36	99	<1

2.2. Doğum Eyleminin Fizyolojisi ve Endokrinolojisi

Doğumun başlamasında hücrel, moleküler ve hormonal düzenlemeler rol alır. Hücrel düzenlemede kilit olay, myometrial hücreler arasında, gapjunction (GJ) bağlantılarındaki artıştır. GJ, myometrial hücreler arasındaki koordinasyonu sağlar. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ bağlantılarının, gebelik ilerledikçe boyut ve sayıları artar. GJ, konneksin adı verilen 6 özel proteinden oluşur. Myometriumdaki "konneksin 43" adı verilen proteinin, GJ'nin esas yapısını oluşturduğu bulunmuştur (13). Terme yakın, Braxton-Hicks□ kontraksiyonlarının başlamasında etkin olduğu ve bu kontraksiyonların GJ oluşumu tamamlanan alanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. in- vitro çalışmalarda, uterusu östrojen (E)/progesteron (P) oranındaki artışla ve ortama prostoglandin

(PG)'lerin eklenmesi ile GJ oluşumunun arttığı ve PG sentez inhibitörlerinin dokuya eklenmesi ile GJ oluşumunun durduğu gösterilmiştir (14). Moleküler düzenlemede düz kas ve çizgili kasta hücre içinde Ca^{+2} 'un artması ile Ca^{+2} -kalmodülin kompleksi oluşarak bu kompleks myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimine bağlanıp enzimi aktive eder. Myozin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilir ve myozin aktin ile aktomyozin kompleksini oluşturur. Aktin, myozinin adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini açığa çıkararak kasta kasılma meydana getirir. Myozin hafif zincir fosfataz (MHZF) enzimi ise Düz kasta gevşeme sağlar. Bazı ilaçlar ve hormonlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ederek kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin, $PGF_{2\alpha}$, hücre içi Ca^{+2} 'u ve MHZK'nın fosforilasyonunu arttırarak uterus kontraktilesini arttırır. Oksitosin, hücre zarında " Ca^{+2} - Mg^{+2} -ATPaz enzimi"ni inhibe ederek hücre içi Ca^{+2} 'u arttırır. β -adrenerjik ilaçlar, hücrede siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı arttırarak MHZK aktivitesini ve intrasellüler Ca^{+2} 'u azaltır, aktin myozin ilişkisi zayıflayarak myometrium gevşer.

Hormonal düzenleme için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Termde ve doğum eylemi esnasında hayvanlarda P düzeyinde azalma saptandığı halde, insanda gösterilememiştir. İnsanda terme yakın dönemde E ile beraber P düzeyi de artmaktadır (15). Bu nedenle kanda E/P oranı değişmemektedir. Lokal P reseptörleri ise, termde azalmaktadır. Termde P çekilmesinin sistemik değil, lokal olduğunu destekleyen bulgular vardır. İnsan amniyon ve koryonunda, 17β , 20α -OH dehidrogenaz enzimi vardır ve bu enzim, C18 ve C20 steroidleri okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelliği artan enzimin aktif östradiol (E2) ve inaktif 20α -dihidroksiprogesteron (20α DHP) üretmesine bağlı olarak koryon ve amniyonda E/P oranı artmaktadır. Burada oluşan lokal P çekilmesi desidua, koryon ve amniyonda PG sentezini başlatarak uterus kasılmalarına neden olmaktadır (16). İnsanda, eylemin başlaması ve sürdürülmesi sadece P çekilmesi ile açıklanamaz ve P daha çok, gebeliğin devamının sağlanması ve eylemdekine benzer düzensiz kontraksiyonların başlamasında rol oynar.

Gebelikte giderek artan E değerlerinin kaynağı esas olarak fetustur (17). Fetusun ölü olduğu gebeliklerde plazma E2'si azalmakta ve kasılmaların ritmi bozulmaktadır (18).

Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmamasına rağmen, GJ proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır. E2 oksitosin reseptör konsantrasyonunu artırırken, P azaltmaktadır. Gebede oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve PE'de normalin 50-100 katına çıkmaktadır (14).

Kortizol maternal kanda 34-36. haftalarda artar, fakat hayvanlarda gösterildiği gibi insanlarda, doğumun başlamasında rol oynadığı saptanmamıştır. Ancak fetal kortizol, plasentadan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasental kaynaklı PGE2 ve PGF2 α salınımına neden olur (18). Prostaglandinlerin eylemin başlamasındaki rolü, hayvan deneylerinde gösterilmişse de insanda bu durum net değil. İnsanda, PG'ler eylemden önce değil daha çok eylem sırasında veya postpartum dönemde artmaktadır (15). PG'ler, eylemin başlamasında etkili olabilirlerse de eylemin devamında etkileri olduğu şüphelidir. PG'lerin lokal etki ettiği düşünülürse, kasılmaların başlamasında esas olarak desidual ve myometrial PG'lerin rol oynadığı düşünülmektedir (16). Eylemde maternal kanda, PG'ler ve araşidonik asit artar. Servikal muayene, membranların alt segmentten sıyrılması veya rüptürü, PG salınımına neden olur.

İnterlökin (İL)'ler gibi bazı sitokinler PG yapımını ve kasılmayı artırarak, servikal olgunlaşma ve membran rüptürüne neden olarak doğum eyleminin başlamasında rol alırlar. İL 1, bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir ve myometriumda, desidua ve amniyonda PG yapımını uyarmaktadır. Tümör nekroz faktör (TNF), aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanır ve İL-1 ile aynı özelliklere sahiptir. İL-6, infeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salgılanan önemli bir mediatördür. Özellikle Tümör nekroz faktör, İL-1 ve interferonlar İL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amniyon sıvısında termde fazla bulunurlar. İL-8, infeksiyon olsun veya olmasın hem preterm hem de term doğumlarda amniyon sıvısında yüksek yoğunlukta bulunur. Progesteron koryodesiduadan İL-8 yapımını inhibe eder. Serviksin olgunlaşması üzerine etkilidirler (19). Koloni stimulan faktörler, PE ve intraamniyotik enfeksiyonlarda

amniyon sıvısında yüksek düzeylerde olup muhtemel desidual makrofajların proliferasyonunu sağlar ve fonksiyonlarını düzenler (20).

Platelet aktive edici faktör (PAF) amniyon sıvısında PGE2 sentezini ve direkt olarak myometrial kasılmaları uyarmaktadır. Relaksin'in birinci trimesterde düzeyleri çok yüksektir. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterus aktivitesini bloke etmede ve gebelik boyunca myometriyumun sessiz kalmasını sağlamada olasılıkla progesteron ile sinerjik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da inhibe edebilir (20). Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1 gebe olmayan uterustan alınan miyometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar(18). Anoksi ise fetusta stres oluşturup adrenokortikotrop hormon ve katekolamin salgılanmasını uyarıp doğum ağrılarını başlatmaktadır (20).

2.3. Spontan Preterm Doğumun Patogenezi

Preterm doğumun patogenezinde 4 mekanizma tanımlanmıştır.

1. Maternal veya fetal hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın prematür aktivasyonu
2. Artmış inflamatuvar cevap/enfeksiyon
3. Desidual kanama
4. Patolojik uterin distansiyon ve patolojik servikal değişiklikler

Bütün bu mekanizmalar, uterotonik ajan üretimi ve fetal membranlar ve servikal stromanın zayıflamasına neden olan proteaz aktivasyonunu içeren ortak bir yolun aktivasyonunu sağlar.

2.3.1. Maternal veya Fetal Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın Prematür Aktivasyonu

Depresyon gibi maternal fiziksel veya psikolojik stres kaynakları, maternal HPA'ı indükleyerek preterm doğumlarda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Uteroplasental vasküler patolojiler fetal HPA'nın prematür aktivasyonunun, maternal stresten daha çok preterm doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, 35 haftadan küçük spontan preterm doğumların, maternal spiral arterlerin normal fizyolojik dönüşümünde eksiklik, vasküler hasarlanma ve kanama, gibi artmış patolojik plasental olaylarla 4-7 kat ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bir başka

çalışmada, şiddetli preeklampsinin spontan preterm doğum riskini 3 kat artırdığı gösterilmiştir (22). Başka bir çalışmada ilk gebeliğinde komplikasyon olmayan hastaların aksine, ilk gebeliği spontan preterm doğumla sonuçlanan hastaların sonraki gebeliklerinde preterm doğum, preeklampsi ve fetal büyüme geriliği riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (23). Preterm doğum ne kadar erken gerçekleşmişse, bahsedilen komplikasyonların sonraki gebelikte ortaya çıkma riski o kadar fazla olmaktadır. HPA aktivasyonunun, preterm doğuma yol açma mekanizmaları:

1. Plasental saat programlaması yapan CRH'nın plasental üretiminin artması (24,25).

2. Myometrial kontraksiyonu aktive eden ve eylemi başlatan plasental östrojenik ürünlerin üretimini artıran fetal hipofizer ACTH'nın sekresyonunun artması (26).

CRH: Hem preterm hem de term doğumlarda rol almaktadır. Normalde hipotalamustan salınan hormon gebelik esnasında koryonik ve plasental trofoblastlar, amniokoryon ve desidua hücrelerden de salgılanır (27-29). Hipofizden ACTH salınımını stimüle eder ve böylece adrenal kortizol salgılanır. Maternal HPA aksında, kortizol hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH salınımını inhibe eder. Tersine, desidua-trofoblast-membran kompartmanında kortizol CRH salınımını artırır (29,30). Böylece de, CRH maternal ve fetal HPA aksına pozitif feed-back etkide bulunur.

CRH ile indüklenen, artmış fetal ve maternal adrenal kortizol sentezi ve artmış plasental PG üretimi, pozitif feed-back etki ile daha fazla PG, CRH ve kortizol seviyelerine neden olur (31). Ayrıca CRH'nın direkt myometrial aktivasyonu artırdığını gösteren kanıtlar da mevcuttur (32). Prostaglandinlerdeki artış, genital kanaldaki proteazların aktivasyonunu (örneğin; matriks metalloproteinazları) ve myometrial aktivitenin artışı sağlayarak doğuma neden olur (33). Aslında, prostaglandinler, gebeliğin her döneminde eylemi indükleyebildiklerinden, prostaglandin üretimi, preterm doğum nedenlerinin ortak son yoludur.

Bu olaylar, gebeliğin erken dönemlerinde olursa, preterm eylem ve preterm doğuma neden olabilir. 860 gebede, 17-30 haftalar arasında yapılan çalışmada, preterm doğum yapan kadınların, aynı haftada olup term doğum yapan kadınlarla kıyaslandığında, CRH seviyelerinin iki kat olduğu gösterilmiştir (34).

Östrojenler: HPA aktivasyonu, östrojenleri içeren bir yolla da preterm doğuma neden olur. Fetal hipofizer ACTH salınımı, DHEA-S sentezine neden olur. DHEA-S da fetal karaciğerde 16-OH- DHEAS'a dönüştürülür. Plasenta da, bu androjen prekürsörlerini estrojen reseptöralfa varlığında gap junction oluşumunu, oksitosin reseptörlerini, prostaglandin aktivitesini ve kas kasılmasından sorumlu enzimleri (myozin hafif zincir kinaz, kalmodulin) artırarak, myometriumu aktive eden estron (E1), estradiol (E2) ve estriole (E3) çevirir.

2.3.2. İnflamasyon

Klinik ve laboratuvar bilgileri, spontan preterm doğumla hem genitoüriner hem de sistemik, patojenler arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (35-41). Anormal vajinal flora, klinik-subklinik koryoamnionit, asemptomatik bakteriüri, periodontal hastalıkların preterm doğum yapanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, inflamasyonla ilgili preterm doğumun nedeninin belirli bir genital kanal bakterisinin varlığından çok maternal immünite defektlerinden kaynaklandığı düşündürmektedir.

Bakteri: İnflamatuvar yanıtı neden olmanın yanı sıra, bakteriler preterm doğum patogenezinde direkt bir role de sahip olabilirler. Staphylococcus, Pseudomonas, enterobakter, bakteroides gibi organizmalar fetal membranları parçalayabilen proteazlar, kollajenazlar ve elastazlar üretebilmektedirler (42,43). Bakteriler, uterin kasılmalara neden olan fosfolipaz A2 (prostaglandin sentezine neden olur) ve endotoksin üretimini sağlar.

Enfeksiyonla İlişkili Olmayan Proinflamatuvar Mediatorlar

Plasental hipoperfüzyon gibi non-enfeksiyöz etyolojiler proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur (44). Bu, gelişme geriliği olan bebeklerde, erken doğumun fazla olmasının nedeni olabilir (45).

2.3.3. Desidual Kanama

Desidual kanama nedenli vajinal kanama olanlarda PPRM ve preterm doğumun arttığı gösterilmiş(46-48). Bir vaka kontrol çalışmasında 1.trimesterden daha uzun süre vajinal kanaması olan gebelerde PPRM riskinin 7 kat arttığı gösterilmiş (46). Başka çalışmalarda da, gizli desidual kanamanın (hemosiderin depolanması ve retrokoryonik hematoma oluşumu ile gösterilebilen) 22-32 haftalar arasında PPRM nedenli preterm doğum yapan hastaların %38'inde, preterm eylem nedenli erken doğum yapan hastaların ise %33.6'sında var olduğu gösterildi. Term doğumların ise %0.8'inde bu bulgular mevcuttu (48).

2.3.4. Patolojik Uterin Gerilme ve Patolojik Servikal Değişiklikler

Çoğul gebelik, polihidramnios ve aşırı uterin gerilme yapan diğer nedenler, preterm doğum için kesin risk faktörleridir. Myometriumun fazla gerilmesi uterin kontraksiyona ve servikal dilatasyona neden olan gı oluşumunda artışa, oksitosin reseptörlerinde upregülasyona, prostaglandin E₂,F₂ ve myozin hafif zincir kinaz üretiminde artışa neden olur. Fetal kompartmanda distansiyon myometrial aktivasyonu artırır. Fetal membranların gerilmesi de, kollejenaz, sitokin, prostaglandin üretimini sağlar(49-51).

Servikal yetmezlik, viabilite sınırından önce gebelik kaybına neden olabilecek şekilde, serviksin eylem olmaksızın patolojik dilatasyon ve/veya silinmesi olarak tanımlanır. İntrinsik servikal faktörlere bağlı servikal yetmezlik nadirdir. Viabilite öncesi servikal kısalmanın, inflamatuvar veya hemorajik bir olayla başladığı düşünülmektedir. Servikal değişiklikler aşık bir preterm eylem veya PPRM olmaksızın gerçekleşmektedir.

Genetik faktörler de, preterm doğum fenotipinde rol almaktadır (örneğin Antiinflamatuvar İL-10'daki G13 aleli). G mikrosatellit, servikal yetmezliği olan grupta, preterm eylem veya PPRM olanlardan daha sık gözlenmiştir (52). Servikal yetmezliğe neden olabilecek başka faktörler de düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada, LEEP sonrası doğum yapan 624 kadında, preterm doğum riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (53). Bir başka retrospektif çalışma ise, CIN3 tanısı olan hastalarda, CIN tanısı olmayanlarla kıyaslandığında preterm doğum riskinin arttığı gözlenmiştir ve LEEP bu gebelik komplikasyon riskinde değişikliğe neden

olmamıştır (54). Bu da, CIN oluşumuna neden olan immünolojik, klinik ya da sosyal risk faktörlerinin, LEEP yapılan hastalarda, LEEP'ten bağımsız olarak preterm doğuma neden olabileceği düşünülmektedir.

2.4. Erken Doğumu Başlatan Mekanizmalar

Preterm doğumun anlaşılmasına ve önlenmesine yönelik yapılan tüm çalışmalara rağmen erken doğum oranında belirgin bir azalma olmamıştır. Erken doğumu önlemek için yapılabilecek başarılı bir müdahale ancak miadındaki gebeliklerde doğum mekanizmasının iyi bilinmesi ile mümkündür. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerin hangi mekanizma ile buna sebep olduğu bilinmemektedir (55). Bu faktörler:

Oksitosin: Oksitosin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak ve MHZK fosforilasyonunu artırarak kasılmayı artırır. Ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını bloke eder. Böylece aktin-myozin ilişkisini uzatarak kas kontraktilesini artırır. Hücre membranındaki Ca-Mg ATPase enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi bloke eder ve kontraktileyi artırır. Myometriyumun oksitosine duyarlılığı reseptör konsantrasyonu ile ilgilidir. Östrojenler myometrial oksitosin reseptörlerinin sayılarını arttırarak myometrial kontraktileyi arttırırlar. Termden önce uterusun oksitosine olan duyarlılığındaki artışa paralel olarak reseptör konsantrasyonu da 100-200 misli artmaktadır. Umbilikal arterdeki oksitosin ve vazopresin konsantrasyonları umbilikal venden daha yüksektir. Bu durum fetal oksitosin salgısından ileri gelmektedir.

Myometriyumun oksitosin etkisine olan duyarlılığı, östrojenler etkisiyle gebelik boyunca değişir. Bu yüzden, termden önce oksitosin doğum eyleminin başlaması için bir uyarıcı görev yapmamaktadır. Oksitosin desidual ve myometriyal dokularda PGE ve PGF yapımını artırır (55).

Prostaglandinler (PG): Doğum eyleminden önce ve doğum eylemi sırasında PGE₂ ve PGF₂ α düzeyleri artar. Bu artış GJ'ların yapımını artırır. Sitoplazmada kalsiyum konsantrasyonunun artmasına sebep olur. PGE₂ aynı zamanda serviksin olgunlaşmasını da sağlar. Prostaglandin inhibitörleri preterm doğumu önler ve

gebeliği uzatır. Fetal membranlar, desidua ve plasenta prostaglandinleri üretebilmektedir

Lokal olarak progesteronun azalması, östrojen/progesteron oranının değişmesi, fiziksel ve kimyasal stres gibi nedenlerden dolayı lizozomlardan enzim salınımı olur ve sonuç olarak prostaglandin sentezi artar. Ayrıca serviksin gerilmesi, östrojenler ve oksitosin de prostaglandin sentezini uyarmaktadır (55). Bazı sitokinler prostaglandin yapımını arttırması sonucunda, kontraktilite artar ve servikal olgunlaşma ve membran rüptürünü sağlayarak doğum eyleminin başlamasında etkili olur. Bunlar:

İnterleukin-1 (İL-1): Bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir. İL-1 amnion, desidua ve myometriumda prostaglandin yapımını uyarmaktadır. İL-1' in Myometriyal hücrelerde ve amnion hücrelerinde özel bağlanma yerleri gösterilmiştir (56). **Tümör Necrosis Factor (TNF):** TNF, bakteriyel ürünlere cevap olarak insan desiduası tarafından sentez edilebilir. Aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanır ve İL-1 ile aynı özelliklere sahiptir. Normal gebelerin amnion sıvılarında olmamasına karşın, intraamniotik enfeksiyonu olan ya da doğum eylemi erken başlamış olan gebelerin amnion sıvılarında bulunur. Gebe hayvanlara sistemik ya da intrauterin olarak uygulandığında doğum eylemini başlatır. İnsan amnion, desidua ve koryon dokusunda prostaglandin sentezini başlatır (56).

İnterleukin-6 (İL-6): İnfeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salgılanan bir mediatördür. Fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri, keratinositler, endometriyal stromal hücreler tarafından salgılanır. Özellikle İL-1, TNF ve interferonlar İL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amnion sıvısında termde fazla miktarda bulunurlar (56). TNF-2 genine sahip olan gebelerde bakteriyel vajinozis ve preterm insidansının arttığı gösterilmiştir (57).

İnterleukin-8 (İL-8): Nötrofiller ve T hücreleri üzerine kemotaktik etkili olan ve bu hücreleri aktive eden bir sitokindir. İnfeksiyon olsun ya da olmasın hem term hem de preterm doğumlarda amnion sıvısında yüksek konsantrasyonda

bulunurlar. Progesteron İL-8 yapımını inhibe etmektedir. Antiprogesterinler ise İL-8 yapımını stimüle eder. Serviksin olgunlaşması üzerine etkilidirler (55, 58). Kısa serviksi olan ve servikal mukusta İL-8 düzeyleri yüksek bulunan gebelerde lökore tedavisi yapıldıktan sonra gebelik sürelerinin uzadığı, PPRM olasılığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (59).

Platelet Activating Factor (PAF): PAF amnion sıvısında PGE2 sentezini uyarır, ayrıca direkt olarak myometrial kasılmaları uyarmaktadır. PAF asetil hidrolaz tarafından inaktive edilir. İL-1 ve TNF desidual makrofajlardaki asetil hidrolaz enzimini bloke ederek PAF salgısını artırır (55).

Colony Stimulating Factor (CSF): Pretem eylem ve intraamniotik enfeksiyonlarda amnion sıvısında yüksek düzeylerde bulunur. Muhtemel görevlerinden biri desidual makrofajların proliferasyonunu sağlamak ve fonksiyonlarını düzenlemektir (55).

Östrojen-Progesteron: Myometriyal hücrelerde progesteronun azalmış etkisi östrojen etkilerinin dominant hale gelmesine sebep olur. Östrojenler gap-junction yapımını artırır. Myometriyumda hem kendi hemde oksitosin reseptörlerinin sayısını artırır. Lipaz aktivitesini artırarak araşidonik asit salınımını ve sonuçta prostaglandin biosentezini uyarır. Hücre içi kalsiyum bağlanmasını ve myozinin fosforilasyonunu artırır. Östrojenler hipotalamus–hipofiz düzeyinde etki yaparak oksitosin sentezinin artmasına ve dolaşıma oksitosin salınımına yol açarlar (60).

Relaksin: Primer olarak korpus luteumda yapılan ayrıca myometriyum, desidua ve plasenta tarafından da sentezlenebilen bir hormondur. Yapı olarak insülin ve insüline benzeyen büyüme faktörlerine benzer. Birinci trimesterde relaksin düzeyleri çok yüksektir. Daha sonra tüm gebelik boyunca maternal serumda saptanabilir boyutlarda kalmaktadır. Doğumdan sonra süratle azalmaktadır. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterin aktiviteyi bloke etmede ve gebelik boyunca myometriyumun sessiz kalmasını sağlamada muhtemelen progesteron ile sinerjik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir (55).

Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) ve Katekolaminler: Anoksi fetuste stres oluşturup ACTH ve katekolamin salgılanmasını stimule edip doğum ağrılarını başlatmaktadır (55).

Serum Magnezyum Düzeyi: Serum magnezyum seviyesinin düşük olması adenilat siklaz inhibisyonuna ve böylece sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin artmasına sebep olarak uterin irritabiliteye neden olur. 1.4 mg/dl'den düşük magnezyum seviyelerinin preterm doğum için bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (55).

Endotelin-1: Muhtemelen gebeliğin uyardığı hipertansiyon etyolojisinde rol oynayan kuvvetli vazokonstriksiyon yapan maddelerdir. Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1, gebe olmayan uterustan alınan myometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar. Bu etki hücre içi depolardan kalsiyum salınması ya da hücre içersine kalsiyum girişini hızlandırarak olmaktadır (55).

2.5. Etiyoloji

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan aktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir (61). Preterm doğum eyleminin nedenleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Preterm eylem nedenleri

MATERNAL NEDENLER	OBSTETRİK NEDENLER	NEDENİ BİLİNMEYENLER
Maternal genitoüriner enfeksiyonlar	Sık doğum	
Hipertansiyon	Önceki gebeliklerde preterm doğum	
Maternal kalp hastalığı	Önceki gebeliklerde abortus anemnezi	
Maternal böbrek hastalığı	Uterin anomaliler	
Şiddetli anemi	Servikal patolojiler	
Hipertiroidi	Aseptomatik intrauterin enfeksiyonlar	
Hepatit	Konjenital fetal anomaliler	
Yanık veya travma	Membran rüptürü	
Cerrahi girişimler	Plasenta patolojileri	
Malnütrisyon veya obezite	Polihidramnios	
Sigara ve alkol kullanımı	Oligohidramnios	
	Multifetal gebelik	

2.5.1 Yaşam Tarzı ve Alışkanlıklar

Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla saptanmıştır (57). Monaghan ve arkadaşlarının çalışmasında, preterm doğum eylemiyle ilişkili en güçlü risk faktörünün maternal yaş olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, gebelikte düşük kilo alımı ile orta, düşük sosyoekonomik durum ise preterm doğum eylemiyle ilişkisi zayıf olarak bulunmuştur (62).

Yapılan çalışmalarda 3. ayda maternal folat eksikliğinin preterm eylem ve doğum riskini artırdığı (63), gebeliğin başından itibaren multivitamin kullananlarda kullanmayanlara göre preterm doğum riskinin azaldığı bildirilmiştir (64).

Düşük vücut-kitle indeksi ve maternal aneminin de preterm doğum eylem için risk faktörleri olduğu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (65).

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışma, kısa boy ve psikolojik stres de erken doğum için bildirilen diğer risk faktörleridir (66).

Sigaranın intrauterin gelişme geriliği (IUGG), ölü doğum, preterm doğum, ablasyo plasenta ve ani çocuk ölüm sendromları ile ilişkili olduğu, sigara içiminin bu komplikasyonları arttırdığı (67, 68, 69) ve sigara içiminin antepartum kanama, erken membran rüptürü, spontan preterm eylem mekanizmalarına bağlı (70) olarak ve myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını artırarak myometriumun oksitosine kontraktıl yanıtını güçlendirerek preterm doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir (71).

2.5.2. Maternal Yaş ve Parite

Yaş spektrumunun iki ucundaki hastalarda preterm doğum eylem insidansı artar. Adolesan hastalar ve ileri yaşlarda, özellikle 40 yaşından sonra anne olanların preterm doğum riskleri arttığı görülmüştür (72). Yaşa ilişkin faktörler yaştan kendisinden çok bu yaş dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Örneğin; genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. Yaşlı kadınlarda ise myom gibi daha çok uterin hastalıklar olabilir (60).

Retrospektif olarak planlanan ve 22975 gebenin incelendiği bir çalışmada, 24 hafta ve üzerindeki bir dönemde doğum yapan gebeler 20 yaş altı, 20-34 yaş, 35-39 yaş, 40 yaş ve üzeri olmak üzere 4 ayrı yaş grubuna ayrılmıştır. Sonuç olarak 20 yaş altı gebeliklerde preterm doğum eylemi oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır (73). Adolesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabildiği görülmüştür (74).

Kırk yaş sonrası gebeliklerde de preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabetin daha fazla olduğu gösterilmiştir (75).

2.5.3. Uterin Anomaliler

Uterin anomaliler preterm doğum olasılığını artırır. Mülleryan füzyon anomalisi servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusda olursa plasenta yerleşim

bozukluğu ortaya çıkmaktadır (55). Tablo 2.3’de uterin anomalilerde preterm doğum oranları verilmiştir.

Tablo 2.3. Uterin anomalilerin preterm doğum oranları (5)

UTERİN ANOMALİ	PRETERM DOĞUM ORANI (%)
Unikornis	37
Didelphis	37
Bikornis bikollis	82
Bikornis unikollis	27
Arkuat	18
Komplet septa	4
İnkomplet septa	17

2.5.4. Obstetrik Komplikasyonlar ve Maternal Hastalıklar

Meis ve arkadaşları 37 hafta ve öncesinde doğan 1134 yenidoğanda preterm doğum sebeplerini incelemişler ve bu doğumlardan üçte birinin plasental kanama ve hipertansif hastalıklar nedeniyle olduğunu görmüşlerdir (76). Yapılan son çalışmalarda gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal–perinatal mortalite, IUGG, prematür doğum oranlarının artmış olduğu gösterilmiştir (77). Lumley ve ark. yaptıkları çalışmada, karaciğer hastalıkları, maternal diabetes mellitus ve pyelonefritin, mevcut gebelikteki apendisit, hiperemesis, anemi, izoimmunizasyon, preeklampsi ve eklampsinin preterm doğum açısından rölatif risklerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (78). Diabetes mellitusta preterm eylem insidansı %9.5’tir (79). Fetusun malformasyonlu olması ve gebeliğin çoğul gebelik olması gibi bazı fetal nedenlerin de, preterm doğum riskini artırdığı bilinmektedir. Tekiz gebeliklerde 24-32. gebelik haftaları arasında preterm doğuma bağlı ciddi prematürite %1 oranında görülürken, bu oran dikoryonik ikizlerde 5, monokoryonik ikizlerde ise 9 kat artmış olarak izlenmektedir (80).

2.5.5. Cerrahi Girişim

Apendektomi ve adneksleri ilgilendiren vakalar gibi uterusu yakın cerrahi girişimler, uterus duyarlılığı ve kasılmaların artmasına neden olabilir (60).

2.5.6. Erken Membran Ruptürü (EMR)

Bir çok mikroorganizma tarafından oluşturulan koryoamnionik enfeksiyonlar Erken membran ruptürüne ve preterm doğuma neden olmaktadır. Membran ruptürü ile ilgili çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun EMR patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Bakteriyel vajinozis ile preterm doğumların birlikteliği gösterilmiştir ve bu enfeksiyonun preterm doğumlar açısından relatif riski 1.5-3 olarak bildirilmiştir (81).

Yapılan başka bir çalışmada, Grup B streptokok kolonileşmesiyle erken eylem arasında kesin ilişki bulunmuşlardır. Bu grubun çalışmasında, Grup B streptokok kolonizasyonunun görüldüğü gebelerde erken eylem oranı %18.5 iken, Grup B streptokok negatif kadınlarda bu oran %5.5 bulunmuştur (82).

2.5.7. Ürogenital Sistem Enfeksiyonlar

Hillier ve ark. yaptıkları çalışmada, gardnerella vaginalis, mycoplasma hominis ve gram negatif anaerobların oluşturduğu vajinal enfeksiyonların preterm doğum için risk faktörü olabileceği açıklanmıştır (81). Başka bir çalışmada ise bakteriyel vajinozisin ikinci trimester düşüklerine ve preterm doğuma neden olduğunu görülmüştür (83).

Andrews ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 24. gebelik haftasında genitoüriner C.trachomatis enfeksiyonu olan hastaların, enfekte olmayanlara göre preterm doğum riskinin <37 hafta için 2 kat, <35 hafta için 3 kat arttığı gösterilmiştir (84).

Yapılan çalışmalarda, bacteroides türleri ve mycoplasma hominis enfeksiyonu ile bakteriyel vajinozisin, preterm doğum için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bakteriyel vajinozisin koryoamnionit oluşturan asendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğu belirtilmiştir (85).

Nguyen ve ark. ikinci trimesterde amnion sıvısında M.hominis pozitifliğinin preterm eylem ve doğum riskini artırdığını bildirmişlerdir (86).

Gebelikte tedavi edilmeyen bakteriüri akut pyelonefrit nedenlerinin %25'ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise preterm doğum eylemi, böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis, hematolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu sebeple izlenmeli ve tedavi edilmelidir (87). Enfeksiyona cevap olarak annede salgılanan endojen ürünlerin enfeksiyonun bir çok etkisinin oluşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyonlara bağlı oluşan preterm doğumlarda monosit– makrofaj sisteminin aktivasyonu salgılanan sitokinlerin sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (55). Tablo 2.4'te belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski (88)

Enfeksiyon	Odds oranı (95% güvenlik aralığı)
16 hf. öncesi Bakterial vajinosis	7.55 (1.8-31.7)
N. gonorrhoeae	5.31 (1.57-17.9)
Aseptomatik bakteriüri	2.08 (1.45-3.03)
Chlamydia trachomatis 24.haftada	2.2 (1.03-4.78)
Chlamydia trachomatis 28.haftada	0.95 (0.36-2.47)
Trichomonas vaginalis	1.3 (1.1-1.4)
U. urealyticum	1.0 (0.8-1.2)

2.5.8. Preterm Doğum Öyküsü

Bir hastanın ilk gebeliği preterm doğumla sonuçlanırsa, sonraki gebeliklerde preterm doğum insidansı %14'tur. Her bir ek preterm doğum, sonraki preterm doğumların olasılıklarını artırır. Aksine, her bir zamanında doğum ilerde preterm doğum olasılığını azaltır (60). Tablo 2.5 ve 2.6'da preterm doğum öyküsünün sonraki gebeliklerde preterm doğum üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 2.5. İkinci gebelikte preterm doğumun (PTD) tekrarlama riski (89)

	Sonraki gebelikte preterm doğum riski (%)	28 haftadan önce preterm doğum riski (%)
Önceden PTD yok	9	0.23
Önceden PTD var	22	
Önceki PTD 23-27 hf.		5
Önceki PTD 28-34 hf.		3
Önceki PTD 35-36 hf.		1

Tablo 2.6. Üçüncü gebelikte preterm doğumun tekrarlama riski (90)

Obstetrik Hikaye	PTD Riski (%)
Önceden 2 preterm doğum	42
İkisi de 32-36 hf. arası	33
İkisi de <32 hf.	57
Term doğum sonrası PTD	21
PTD sonrası term doğum	13
Önceden 2 term doğum	5

2.6. Yüksek Riskli Grupların Saptanması

Preterm doğum açısından en riskli grup şöyle sıralanabilir (61):

Preterm doğum anamnezi

Preterm doğumun haftası azaldıkça

Preterm doğum sayısı arttıkça

Birinci ve ikinci trimester abortus anamnezi

Gebelik sırasında cerrahi girişim

Konizasyon yapılmış serviks, servikal zedelenme veya anomali

Preterm membran rüptürü

Preeklampsi

Ablasyo plasenta, plasenta previa
Polihidramnios, oligohidramnios
IUGG, fetal anomali
Diabet, astım
Siyah ırk
Düşük vücut kitle indeksi
Genç ve ileri yaş (<18yaş, >40 yaş)
Düşük sosyoekonomik düzey
Ağır iş, aşırı stres
Sigara(>10/gün), ilaç bağımlılığı
Düşük hemoglobin düzeyi
Genital enfeksiyon, bakteriüri
Uterin anomali, fibroid
Vajinal kanama
Yardımcı üreme tekniği
Çoğul gebelik (%30-50)
Artmış maternal serum AFP düzeyi

2.7. Preterm Eylem Tanısı

Preterm eylem (PE) teşhisi tekrarlayan uterus kontraksiyonlarıyla birlikte vajinal muayenede serviksin dilatasyonu ve silinmesindeki değişiklikler ile konulur (61). PE'nin erken tanısına yönelik klinik belirteçler USG veya vajinal muayenede servikal değişikliğin saptanması, gittikçe artan uterus kontraksiyon sıklığı, vajinal kanama ve önceden varolan ve gelişmekte olan risk faktörlerinin birleşimidir.

2.7.1. Preterm Eylemin Klinik Göstergeleri

Servikal değişiklik: Servikal değişiklikler serviksin manuel ve USG ile değerlendirilmesi yoluyla anlaşılabilir.

Serviksin manuel değerlendirilmesi: Gebelik ilerledikçe alt segment oluşur ve internal servikal kanal daha belirgin hale gelir. Gebeliğin sonlanmasına yakın servikal kanal kısalır ve internal osta açılma görülür. Vajinal muayene PE riskinde

olan kadınları erken dönemde tanımada önemlidir ancak, servikal açıklığı belirlemek amacıyla vajinal muayene yapılması potansiyel infeksiyon riski taşır. Servikal muayenenin prematür membran rüptürüne neden olabileceği de belirtilmiştir. Muayeneler sonrasında maternal kanda PG düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Eksternal os kapalı ise internal ostaki değişiklikler fark edilmez (61). Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal osun açık olmasıdır. Preterm eylemin ve tedavinin prognozunu belirlemede servikal kriterler ve dolayısıyla Bishop skoru oldukça faydalıdır (Tablo 2.8). Total skor 5 kriter skorunun toplamıdır.

Tablo 2.8. Bishop Skorlama Sistemi

Skor	0	1	2	3
Prezente olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	1
Dilatasyon (cm)	Kapalı	2	3-4	>5
Silinme (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşak	
Serviks pozisyonu	Posterior	Orta hat	Anterior	

Bir çalışmada, PE olan Bishop skoru 4-6 ölçülen gebelerin %32'sinde, skoru 0-3 olanların ise %78'inde gebelik 10 günden fazla devam etmiştir (91).

Serviksin sonografik değerlendirilmesi: Servikal değişikliğin manuel yöntemle değerlendirilerek tahmin edilmesi büyük oranda kişisel farklılık göstermesine rağmen, endovajinal sonografiyle servikal uzunluğun ölçülmesi bu değişikliği en aza indirmektedir. Servikal kanal uzunluğu internal-eksternal os arası ölçülerek yapılmaktadır. Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluğun ölçülerek preterm doğumların öngörüsünü ilk önce Anderson ve arkadaşları yapmışlardır. Rastgele seçilen 113 gebede 30.haftadan önce servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olmasını, preterm doğum için önemli oranda artmış bir risk olarak belirtmişler (%25.0'a karşın %6.7) ve preterm doğumları belirleme hızını %76 bulmuşlardır (92).

Servikal uzunluğa baktığımızda transvajinal ve transabdominal sonografik ölçümler arasında 5 mm fark olur. Abdominal muayenede, mesane boş olduğunda

servikal kanalın tanınması genelde zordur, görülse bile normalden daha kısa olduğu izlenimi verir. Mesane aşırı dolu iken servikal kanal baskı altında kalarak normalden daha uzun görülür. Bu yüzden vajinal USG, transabdominal yola tercih edilmelidir (61). Transvaginal ultrasonografide (TVUSG) servikal uzunluk ölçümü, aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın dört üçünü kapsayacak şekilde büyütülerek yapılmalıdır. Ayrıca internal os ve eksternal os arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçülmeli ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulunmalıdır. Her gebede ölçüm üç kez yapılmalı ve görüntü kalitesi en iyi olan en kısa uzunluk dikkate alınmalıdır (93, 94).

Iams ve ark. tokolizin başarılı olduğu, PE'deki gebeleri transvajinal sonografi ile değerlendirmişler ve sonografinin vajinal muayeneye göre üstün olduğunu göstermişlerdir (95). Bu çalışmaya göre, 18-28. haftalarda servikal uzunluk ≤ 25 mm (10. persantil) ise ≤ 35 hafta doğum riski 6.5 kat, ≤ 32 hafta doğum riski 7.7 kat artarken; preterm doğum öyküsü olan olgularda ise 35 haftadan önce preterm doğum riski 24. haftada servikal uzunluk ≤ 25 mm ise %31, 26-35 mm ise %16, ≥ 36 mm ise %8 olarak hesaplanmıştır. TVUSG ile servikal hacim ölçümü de yapılabilmektedir. Rozenberg ve arkadaşları, üç boyutlu ultrasonografi ile serviks hacminin < 20 mm³ saptandığında preterm doğumu belirlemede pozitif prediktif değerinin, servikal uzunluğa göre artmış olduğu gösterilmiştir (96).

Uterus kontraksiyonları: Bunlar hastanın algıladığı ve tokodinamometride saptanan kasılmalar olmak üzere iki başlıkta incelenebilirler.

Hastanın algıladığı kontraksiyonlar: Uterus aktivitesi PE'nin gelişeceği hastaları belirlemede önemli bir belirteçtir. Uterusun iki tip kontraktıl aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Birincisi, yüksek frekans, düşük amplitüdlü; diğeri, yüksek amplitüdlü, daha uzun aralarla oluşan dalga formlarıdır (Braxton Hicks kontraksiyonları). Bu tip dalgaların frekansı, gestasyonel yaş arttıkça artar. Braxton Hicks kontraksiyonlarının özelliği düzensiz, ağrısız olması ve güçlerinin 10-15 mmHg arasında değişmesidir. Preterm doğuma yol açmazlar.

Tokodinamometri: Uterin aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bunun için ya eksternal tokodinamometre ya da intrauterin basınç kateteri kullanılır. Eksternal tokodinamometre gebeliğin herhangi bir zamanında uygulanabilir. Uterus fundus hizasında abdomene dıştan mekanik bir transducer yerleştirilir. Bu transducer abdominal duvardaki değişiklikleri hissederek ve monitöre bir elektrik sinyal yollar ve uterus kontraksiyonları grafiğe çizdirilir. Ancak bu alet konuma duyarlıdır ve maternal obezite, maternal duruş ve hareketle büyük değişiklikler gösterebilir. Sadece dış değişiklikleri hissettiği için kontraksiyonların sadece frekans ve sürelerini yazar, şiddetlerine ait bilgi vermese de preterm doğum eyleminin tanısında yoktur (97).

Ambulatuvar tokodinamometri (Hastane dışında uterin aktivite monitörizasyonu): Tedavinin erken başlatılması tokolitik tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Ancak gebelerin kontraksiyonları erken dönemde farkedemedikleri gösterilmiştir. Tokodinamometri ile saptanabilen kontraksiyonların %15'i hastalar tarafından algılanabilmektedir. Bu nedenle, evde günlük yaşamda uygulanabilecek mobil bir monitorizasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde, preterm eylem riski yüksek olan gebelere mobil bir tokodinamometri cihazı verilerek 24 saat üstlerinde taşımaları sağlanmaktadır. Tüm gün boyunca uterin kontraksiyonları kaydederek depolayan cihazdaki bilgiler aralıklı olarak bir modem vasıtasıyla merkeze aktarılmakta ve burada değerlendirilerek hastaya gerekli tavsiyelerde bulunmaktadır. Önceleri bu yöntemin faydalı olduğu düşünülse de, daha sonraki kontrollü çalışmaların tamamı ambulatuvar monitorizasyonun preterm eylemin tanısına çok az katkısı olduğunu göstermiştir. Ülkemizde bu sistemlerin uygulanması oldukça masraflı ve güçtür (61).

Vajinal kanama: Vajinal kanama preterm doğum öncesi de yaygın olarak görülür. Bir çalışmada, ilk trimesterde kanaması olan gebelerde preterm doğum riskinin arttığı gösterilmiştir (98). Bu çalışma vajinal kanamanın doğum açısından göreceli olarak düşük duyarlılık fakat yüksek pozitif prediktif değer taşıdığını göstermiştir.

Fetal davranış durumundaki değişiklikler: Fetal biyofizik Parametrelerden fetal solunum hareketlerinin gebelik prognozunu belirlemede önemli olduğu ileri sürülmüştür. Fetal solunum hareketleri bulunan gebelerin %92'sinde gebelik 7 günden fazla sürmüş, fetal solunum hareketleri saptanmayanların %76.8'inde gebelik 48 saat içinde sonuçlanmıştır (99).

Besinger ve ark. yaptıkları çalışmada (100), servikal değişikliği ve artmış uterus kontraksiyonları olan 50 kadında sonografik olarak fetal solunum hareketlerini gözlemiş ve preterm doğum öncesinde fetal solunum hareketlerinin izlenmemesinin 48 saat içinde preterm doğumun başlayacağını göstermesinin sensitivitesini %96, spesifitesini %80, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %87 ve %94 olarak saptamışlardır.

2.7.2. Preterm Doğumun Biyokimyasal Belirteçleri

Preterm doğum tehdidi tanısının doğru konulması için biyokimyasal incelemelerden de yararlanılır. Bu amaçla onkofetal fibronektin, MS-AFP, maternal serum alkale fosfat (ALP), İL'ler (özellikle İL-6, İL-8), E3, CRH, C-reaktif protein, β -2 mikroglobulin, ferritin, ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1) ve diğer moleküller çalışılmaktadır. Fibronektin, hücrel adezyonda etkili olan bir proteindir. Koryonik-desidual proteolitik aktivitenin artmasıyla preterm doğum başlatılır (101). Gebeliğin 20 haftasına kadar servikal sıvıda bulunabilir, 22. haftadan itibaren membranların birleşmesiyle birlikte vajinal sekresyonlarda bulunmaz (102). Servikovajinal sıvıda yükselmiş değerlerin görülmesi, maternal desidüadan fetal membranların ayrılmasına işaret edeceğinden PE tehdidi için anlamlıdır (103).

İlk olarak Lockwood ve arkadaşları preterm doğum eylemi riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlardır (104). Preterm doğumu belirlemede fetal fibronektinin sensitivitesini %81.7, spesifitesini %82.5 olarak bulmuşlardır. Daha sonra preterm doğum için düşük riskli gebelerde, yüksek riskli gebelerde fetal fibronektin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış bazı çalışmalarda ise preterm doğumun diğer belirteçleri ile birleştirilerek araştırmalar yapılmıştır.

Di Stefano ve arkadaşları, 60 düşük riskli gebede, 24-36.haftalar arasında, iki haftada bir servikal sürüntüde ELİSA yöntemi ile fetal fibronektin araştırmışlardır (105). Cut-off değeri 50 ng/ml alındığında fetal fibronektinin preterm doğum için

sensitivitesini %66, spesifitesini %82, pozitif prediktif değerini (PPD) %33, negatif prediktif değerini (NPD) %95 olarak bulmuşlardır. Preterm doğum için düşük riskli gebelerde servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin bulunmasının, preterm doğum riskini artırdığı sonucunu bulmuşlardır.

Sakai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ise preterm doğumu belirlemek için uterin kontraksiyonlara, kanamaya ve servikal dilatasyona göre belirlenen preterm eylem indeksi ve fetal fibronektin karşılaştırılmıştır (106). Preterm eylem indeksi 4 ve üzeri pozitif kabul edilmiştir. Preterm eylem indeksi negatif grup içinde, fibronektin pozitif olan gebelerde preterm doğum (%68.4), bir hafta içinde doğum (%28.9), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (% 36.8) fibronektin negatif olan gebelere göre yüksek bulunmuştur (%46.2 , %9 , %10.3).

Hincz ve arkadaşları da fibronektin ve bishop skorlaması birlikte değerlendirildiğinde ≤ 28 gün içinde preterm doğumu belirlemede sensitiviteyi arttırdığını göstermişlerdir (107).

Fetal fibronektin ile serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın preterm doğumu belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (108, 109, 110).

Gebeliğin ilk yarısında maternal serum α -fetoprotein düzeyi yüksekliliği, preterm eylem ile ilişkilidir. 3 MoM üstündeki artışlarda bebeklerin %25'i preterm doğmuştur, ancak bu testin prediktivitesi yüksek değildir. Başka bir anomali yoksa, bu gebeler daha dikkatli izlenmelidir. Yaron ve ark. (111) 14-22 gebelik haftaları arasında 60040 gebeden 1601'inde MSAFP düzeyini 2.5 MoM üzerinde olduğunu ve artmış MS-AFP düzeyinin, preterm doğum, preeklamsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ile yüksek oranda birlikte olduğunu bulmuşlardır.

Moawad ve ark. 24. ve 28. gebelik haftasında maternal serumda saptadıkları yüksek ALP ve MS-AFP'nin 32. ve 35. haftadan önce görülen spontan preterm doğum ile bağlantı gösterdiğini bulmuşlardır (112).

İnterlökinler inflamasyona cevap olarak salınan peptit özellikte maddelerdir. İL-2 reseptörü ve İL-6 serum düzeyi düşük kadınlar tokolitik tedaviye iyi yanıt verirler. İL-6'nın serum düzeyi 48 saat içinde veya 34. haftadan önce gerçekleşebilecek doğum için tanımlayıcıdır. İL-8 güçlü kemotaktik ve nötrofil

aktive edici faktördür. Nötrofil aktivasyonu sonucunda proteolitik enzimler üretilir ve koryonik-desidual yüzeyde bozulmaya neden olarak servikal sekresyona fetal fibronektin salınır. Sonuçta servikal sekresyonda İL-8 ölçümü preterm doğum ve intrauterin enfeksiyon için girişimsel olmayan bir testtir. Vajinal sekresyonda 22-32. gebelik haftaları arasında ölçülen total nitrit ve nitrat konsantrasyonlarındaki artma da preterm doğum için tanımlayıcıdır (113).

Maternal serum E3 düzeyleri, term veya preterm, doğum başlangıcında fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal yolun aktivasyonuna işaret eder. Tükürük E3 düzeyi ise serbest serum E3'ü ile bağıntı gösterir. Yüksek riskli popülasyonda maternal tükürük E3 düzeyinin >2.1ng/ml olmasının 37. haftadan önce doğum için prediktif değeri %68-%87 arasında bulunmuştur. Preterm doğum tahmininde tek bir ölçüm yerine haftalık ölçümlerin daha sağlıklı olacağı belirtilmektedir (103). Marvin ve arkadaşları, servikovajinal sıvıda ICAM-1 >3ng/ml eşik değerinin, 3 gün içinde doğumu belirlemesi açısından sensitivitesini %33.3, spesifitesini %98.9, pozitif prediktif değerini %75, negatif prediktif değerini %93.9 olarak bulmuşlardır (114).

Akeran ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada, preterm eylemde olan gebelerle normal gebeliği olan grupta 24-36. gebelik haftalarında, servikal sekresyonlarda phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) araştırılmıştır (115). Sağlıklı gebeliği olan kontrol grubundaki hastalarda IGFBP-1 test negatif olup ve tamamı >37 haftada doğum yaparken; preterm eylem bulguları olan gebelerden test sonucu pozitif olanların %33'ü >37 haftada doğum yapmıştır.

Pozitif test sonuçları olan hastalarda servikal uzunluk ve doğumdaki gestasyonel yaş uyumlu ve anlamlı bulunmuştur. Phosphorylated IGFBP test spesifitesi %87, sensitivitesi %78, PPD %73, NPD %90 bulunmuştur. Bu testin preterm doğumu belirlemede değerli olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek negatif prediktif değerinden dolayı gereksiz medikal girişimlerden kaçınmada yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Bozdağ ve arkadaşları EMR ve preterm doğum eylemi bulunan gebelerin serum ferritin değerlerini komplikasyonsuz gebelerle karşılaştırmışlar; preterm doğum eylemi ve EMR olgularının ferritin düzeylerinin (sırasıyla 17.6 15.0 g/dl ve 15 7.4 g/dl), kontrol grubunun ferritin değerinden (10.5 7.7 g/dl) daha yüksek bulunduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (116). Bu

sonuçla, EMR ve preterm doğum eyleminde ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükseldiğini ve ferritinin preterm doğum tehdidi ve EMR takibinde kullanılabileceğini destekler nitelikte bulmuşlardır.

2.8. Preterm Doğum Önleme Programları

Preterm eylemin başlayacağını tahmin edebilen güvenilir bir yöntem henüz yoktur. Bu nedenle preterm eylem için riskli olabilecek davranışları önlemek, koşulları düzeltmek gerekir.

Preterm doğumu önleme programlarının ortak ilkeleri şunlardır:

- 1- Preterm doğum eylemi riski taşıyan hastaların özel eğitimi ve yakından izlenmesi,
- 2- Sağlık birimlerinin preterm doğum eyleminin önlenmesine yönelik bilinçlendirilmesi ve belirtileri konusunda eğitilmesi,
- 3- Hastaların ağrısız kontraksiyonları yakalama ve preterm doğum belirtileri konusunda eğitilmesi ya da evde uterin aktivite takibin yapılması,

Preterm doğum eylemi tanısı konulduktan sonra hemen etkin bir tokolitik tedaviye başlanmasıdır.

Yatak istirahati: Preterm eylemdeki, risk altındaki gebelere rutin olarak önerilmektedir. Ancak yararlı olduğuna dair bilimsel bir çalışma yoktur (117).

Enfeksiyon ve antibiyotik tedavisi: Preterm eylem yukarı/aşağı genital yol enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bununla birlikte klamidy, mycoplasma ve grup B streptokok kolonizasyonu olan kadınlarda yapılan antibiyotik tedavisi sonrası, erken doğumda azalma saptanmamıştır (118). Bakteriyel vaginosis olan yüksek riskli gebelerin ise taranıp, tedavi edilmesi önerilmektedir. Ancak bu konudaki tarama ve tedavi prensipleri yetersizdir. Bakteriyel vajinosisli ve daha önce erken doğum yapmış gebe kadınların metronidazol ve eritromisin ile plasebo tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada, antibiyotik tedavisi uygulanan grupta erken doğumun azaldığı (49'a karşı %31) saptanmıştır (119). Membranların sağlam olduğu preterm eylemdeki gebelere (yapılan amniosentez sonucunda %30 histolojik korioamnioit

saptanmıştır) tokolitik tedavi yanında antibiyotik tedavisi başlanmış ve gebelik süresi önemli ölçüde uzamıştır (ortalama 15 gün) (120).

Aseptomatik bakteriüri gebelerde %4-7 oranında görülür. Aseptomatik bakteriüri zemininde akut pyelonefrit gelişirse preterm eylem insidansında artma olur. Aseptomatik bakteriüri tedavi edilerek akut piyelonefrit gelişimi %60-80 oranında önlenir. Persistan bakteriürisi olanlar doğuma kadar antibiyotik baskısında olmalıdır. Amniotik sıvı kültürünün pozitif olduğu gebelerde membran rüptürü ve 48 saat içinde doğum riski daha fazladır (121).

Koitus: Teorik olarak koitus ve preterm eylem arasında ilişki vardır. Koitus; orgazm ve semendeki prostoglandin fazlalığı ile uterus kontraksiyonlarını tetikleyebilir. Yüksek riskli gebelere 20-36. haftalar arası ilişkiye girmemeleri önerilebilir. Koitusa bağlı artmış uterin aktivite, cinsel ilişkiden 2-3 saat sonra normale döner (122). Eğer kontraksiyonlar devam ederse tedavi edilmelidir.

Profilaktik farmakolojik tedavi: Düşük doz beta adrenerjik ajanlarla yapılan profilaktik tedavide başarı sağlanamamıştır (123). Ancak terbutalin ve ritodrinin preterm eylemin tekrarlama oranını azalttığı gösterilmiştir (124). Progesteronla ilgili kabul edilen görüş preterm eylemi inhibe etmediğidir. Bir metaanalizde 17 alfa hidroksiprogesteron kaproat'ın preterm eylem ve doğumu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu etki perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmada yeterli olmamıştır (61).

Ambulatuvar uterin monitorizasyon: Erken doğumu saptamak için uterin aktivitenin günlük monitorizasyonu ile ilgili çalışmalar sonucunda erken doğumu önlemek için yeterli olmadığı gösterilmiştir (125).

Cerrahi girişim: Serklaj, servikal yetmezlik için etkili bir tedavidir. Ancak 20. haftadan sonra yapılırsa uterus kontraksiyonlarını başlatabilir. Aynı mekanizma ile abdominal cerrahi sonrası uterin aktivite artabilir (126).

2.9. Preterm Eylemin Tedavisi

Ana hedef geri dönüşümsüz safhaya ulaşmadan PE tanısının konulmasıdır. PE'de olabilecek bir gebe ile karşılaşıldığında hasta gerçekten PE'de midir, PE'nin bir nedeni var mıdır, eylemi durdurmak gerekli midir ve PE'nin spesifik tedavisi nedir soruları cevaplandırılmalıdır (61). Tedavi kararını vermede gebelik yaşı çok önemlidir. Tokoliz uygulanması için alt sınır 24. gebelik haftasıdır. Tokolitik tedaviden elde edilen yarar 24.-34. gebelik haftaları arasında fazladır. Tokoliz ile 25. gebelik haftasında 2 gün kazanılması bile yaşam oranını %10 arttırmaktadır. Bu ise %15'lik yaşam oranının %25'e çıkması demektir. Tokolitik tedaviye başlamadan önce tanıdan emin olunmalıdır. PE'nin nedenleri gözden geçirilmeli ve tokoliz kontrendikasyonunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Hasta yatak istirahatine alınarak fetal kalp hızı ve kontraksiyon takibi yapılmalıdır. Amniyotik membranlar sağlam ise serviks muayenesi yapılmalıdır. Üriner sistem tetkiki yapılarak infeksiyon bulguları araştırılmalıdır. PE'ye neden olabilecek koryoamniyonit bulgularının varlığında uygun tedavi verilmelidir. PE'deki hastaların %40'ının plasebo tedavisine cevap verdiği ve bir grup hastanın gereksiz tedavi aldığı bilinmektedir. Ancak servikal değişiklikleri beklerken tedavide gecikme olmamasına dikkat edilmelidir (61).

Preterm doğum eylemini önlemek için bir çok ilaç ve diğer müdahale yöntemleri kullanılmış, ancak ne yazık ki hiçbiri tam anlamıyla etkili olamamıştır. ACOG (1998), tokolizin düzenli uterus kontraksiyonlarının saptandığı ve önemli derecede servikal dilatasyon ve efasmanın olduğu durumlarda kullanılmasını tavsiye etmiştir. Gebe bir takım subjektif yakınmalarla başvurduğunda ilk yapılacaklar; yatak istirahati, sedasyon ve hidrasyondur.

2.9.1. Yatak İstirahati

Rutin olarak uygulanması, istirahatın uterin kontraksiyonları azalttığı teorik olarak söylenmekte, ancak çalışmalarda kanıtlanamamaktadır. Uterus kanlanması en fazla olduğu pozisyon, gebe sırt üstü sola yatarsa sağlanır. Bununla birlikte 3 gün veya daha fazla zorunlu yatak istirahatinin tromboembolik komplikasyon riskini artırdığı tesbit edilmiştir. Buna göre, yatak istirahati zorunluluğu olmayan kadınlarda 1/1000 olan tromboembolik komplikasyon riski, preterm eyleminin tedavisi için yatak istirahatine zorlanan kadınlarda 16/1000'ye çıkmaktadır (127).

2.9.2. Sedasyon

Gebelerde sıklıkla var olan korku ve anksiyetenin giderilmesinde faydalı olabilir, fakat yenidoğanda solunum depresyonu yapabileceği için doğum yapması muhtemel gebelerde kullanılmamalıdır.

2.9.3. Hidrasyon

Uterin kontraksiyonların önlenmesinde etkili olduğu iddia edilmektedir. Uterus kan akımını artırarak intrauterin ortamın iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmak amaçlanır. Genel hidrasyon uygulamasında 500 ml Ringer laktat veya % 5 Dextroz 60 dakika içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar 150 ml/saat hızında verilir. Servikal değişiklik yoksa ve kontraksiyonlar durmuş ise son verilir, var ise ve tokoliz kontrendikasyonları yoksa, tokolitik tedavilerden biri başlanır.

2.9.4. Tokoliz

Uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Uterin kontraksiyonlar yukarıdaki yöntemlerle durmazsa tokolitik ajanlar tedaviye eklenir. Preterm eylemdeki gebelerin ancak %20'si tokoliz için uygundur. Bu da tüm gebeliklerin ancak %2-3'ünü kapsar. Preterm eylem olgularının %30-70'inde tokolize engel olan maternal veya fetal bir kontrendikasyon vardır.

Tokolize başlama kriterleri

Gebelik 20-37 haftalar arasında olmalıdır.

Serviks açıklığı en fazla 4 cm. olmalıdır.

Servikal silinme en fazla %80 olmalıdır.

Amniotik membranlar intakt olmalıdır (Zarların sağlam olmadığı bazı durumlarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için zaman kazanmak amacıyla verilebilir (128).

Fetus sağlıklı olmalı, herhangi bir doğumsal anomalisi olmamalıdır.

Tokoliz kontrendikasyonları

Maternal

Şiddetli hipertansif hastalık
Pulmoner veya kardiyak hastalık
Maternal hemoraji

Fetal

Fetal distress
Fetal infeksiyon
Korioamnionit, polihidramnios, oligohidramnios
Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
Ağır fetal gelişme geriliği
Eritroblastozis fetalis, şiddetli intrauterin gelişme geriliği

Kesin kontrendikasyonlar

Gebeliğe bağlı ağır hipertansiyon
Ağır ablasyo plasenta
Nedeni bilinmeyen ciddi kanama
Korioamnionit
Ölü fetus
Hayatla bağdaşmayan fetal anomali
Ağır fetal gelişme geriliği

Relatif kontrendikasyonlar

Hafif kronik hipertansiyon
Hafif ablasyo plasenta
Stabil plasenta previa
Maternal kardiyak hastalık (Ritodrin ile kontrendikedir)
Hipertiroidizm (Ritodrin ile kontrendikedir)
KontROLSUZ diabetes mellitus (Ritodrin ile kontrendikedir)
Fetal distres
Fetal anomali

Hafif fetal gelişme geriliği

5 cm'in üzerinde servikal dilatasyon

Relatif kontrendikasyon varlığında, preterm doğumun getireceği riskler daha fazla ise, anne ve fetusu yakından izlemek kaydıyla, tokolize başlanabilir. Hafif vajinal kanama, lekelenme tarzı kanamalar, genellikle servikal dilatasyona bağlı olarak görülse de minor bir ablasyo plasentanın da habercisi olabilir. Bu gibi durumlarda, eğer fetus distresste değilse, uterin tonus normalse tokolitik tedavi yakın gözlem ile uygulanabilir.

Dikkate alınması gereken bir diğer konu da, yenidoğan doğum ağırlığıdır. Kritik doğum ağırlığı, perinatal mortalite yönünden 1600 g, perinatal morbidite yönünden 1900 g'dır. Bu nedenle, fetal ağırlığın 1900 g'ın üstünde tahmin edildiği olgularda agresif tokolitik çabaların faydası kuşkuludur. Ancak en iyi yaklaşım, her kliniğin kendi kritik sınır değerini saptamasıdır.

Erken membran rüptüründe tokolitik tedavi tartışmalıdır, korioamnionit riskini arttırır ve tokolitik ajanlar başarılı değildirler. Fakat bir çok çalışmada ne korioamnionitte artma ne de RDS gibi neonatal komplikasyonlarda azalma saptanmamıştır (129). Bununla birlikte bazı durumlarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için zaman kazanmak amacıyla verilebilir (128).

İdeal ajan

Uyaran veya myometrium üzerine etkili

Hızlı ve uzun süreli etki

Oral yolla etkili

Maternal ve fetal yan etkileri yok veya çok az

Etkinliği fazla olmalıdır.

Tokolitik etkili ajanlar

Beta-adrenerjik reseptör agonistleri

Kalsiyum kanal blokörleri

Magnezyum sülfat

Antiprostaglandinler

Nitrit oksid donörleri

Oksitosin antagonistleri (alkol, atosiban)

Progesteron

β -adrenerjik Agonistler

β -adrenerjik agonistler uterus ve diğer organlardaki β -adrenerjik reseptörleri uyarak işlev görürler. İsoksuprine, heksoprenaline, fenoterol, orciprenaline, ritodrine, salbutamol ve terbutaline tokolitik olarak kullanılan β -adrenerjik ilaçlardır. Ülkemizde bu gruptan ritodrine kullanılmaktadır. Bu ajanlar β_2 adrenerjik etkileri güçlendirilmiş ancak, β_1 adrenerjik etkileri de olan epinefrin türevleridir (130). Ritodrine ve terbutaline ya idrarla değiştirilmeden atılır ya da karaciğerde inaktif forma çevrilir (131). β_1 adrenerjik reseptörler kalpte, ince barsaklar ile adipoz dokuda bulunur ve kardiyak otomasiteyi artırır, pozitif kronotrop ve inotrop etkilidir (130). β_2 adrenerjik reseptörler uterus düz kasında, kan damarlarında, diafram ve bronşiollerde bulunur. Vazodilatasyon, bronkodilatasyon, glikojenoliz ve uterus düz kaslarında gevşemeden sorumludur. β -mimetik tokolitik ajanlar spesifik olarak uterus düz kaslardaki β_2 reseptörleri stimüle etmesine karşılık bazen β_1 adrenerjik aktiviteye sahiptirler (130). β -adrenerjik ajanlar uterus düz kasındaki β_2 adrenerjik reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive ederek intrasellüler cAMP düzeyinin artmasına neden olur. Bu işlem ile düşük intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu sayesinde MHZK aktivitesi yoluyla direkt fosforilasyon inhibe edilerek düz kas hücrelerinin kontraktilesi inhibe edilir (130). β -adrenerjik ajanlar i.m, intravenöz (i.v), subkutan (s.c) veya oral olarak kullanılabilir. İntravenöz uygulamada, infüzyon hızıyla doğru orantılı olarak maternal serum düzeyleri artar, biyoyararlanım daha yüksektir, ancak i.m uygulamada maksimum plazma konsantrasyonuna 10 dk'da ulaşılır ve 2 saat sonra maksimum değerin 1/3'üne iner (131). Oral uygulamada ise maksimum plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır, 4 saat sonra da maksimum değerin 1/4'üne iner. Atılım, i.v yolla uygulandığında, öncelikle böbreklerden olurken, oral alındığında biyotransformasyonla olur. Oral alındığında iyi absorbe olur, ancak sülfat ve glukronatla birleşerek inaktif formlara dönüşüm hızlıdır. Hatta oral ve parenteral olarak aynı dozlarda verilen ritodrinin serum konsantrasyonları ölçü alınıp karşılaştırıldığında, oral dozun yaklaşık %30 kadarı serumda gösterilebilmiştir (132). Oral β -mimetiklerle idame tedavisinin,

preterm doğum veya rekürren preterm eylem insidansını azalttığını ya da doğuma kadar geçen periyodu uzattığını destekleyen kanıtlar gösterilememiştir (101).

Macones ve ark. (133)'nın da yaptığı meta-analizde akut PE başarılı tedavisinden sonra β -mimetiklerle oral idame tedavinin yararı gösterilememiştir. Doku örneklerinde β reseptörlerinin, β -adrenerjiklerle sürekli tedavi sonrasında azaldığı saptanmıştır. Bu fizyolojik etkideki azalmayla birlikte olup "down regülasyon" olarak adlandırılır (134). Sürekli tedavideki —down regülasyon— geçici olmakla beraber, aralıklı infüzyon tedavisinde saptanmamıştır (135). Erken doğum eyleminde ritodrine kullanımının perinatal mortalite, gebeliğin terme uzatılması veya doğum ağırlığı üzerine olumlu bir etkisi olmadığı iddia edilmiştir. Uygulamanın en önemli yararı, fetal akciğer gelişimini sağlamak için kortikosteroid verilmesi ve ileri merkezlere sevk edilmesi için zaman kazanmaktır.

Tedaviye genellikle infüzyon pompasıyla yapılan i.v uygulama ile başlanır. Tedavi öncesi serum elektrolitleri, glukoz, tam kan sayımı ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. Günlük sıvı alımı 1500-2000 ml arasında sınırlandırılmalıdır. Hastanın aldığı çıkardığı sıvı izlemi yapılır. Pulmoner ödem tehlikesine karşı 6-12 saat aralarla akciğer muayenesi yapılmalıdır. Sıvı olarak izotonik NaCl yerine hiperosmolar %5 dekstroze verilmesi akciğer ödemi tehlikesini azaltır. Tedaviye en düşük dozla başlanır (50 μ g./dk) ve uterus kontraksiyonları inhibe edilinceye kadar doz; her 15- 20 dakikada bir 50 μ g/dk artırılır. Maksimum doz 350 μ g/dk'dır. Maternal nabız 130/dk'a ulaşmışsa veya sistolik basınç 80-90mmHg'nın altına düşmüşse infüzyon hızı arttırılmamalıdır (136). Taşikardi, atrial fibrilasyon, kardiyak yetmezlik, aritmi ve iskemi en sık görülen kardiyovasküler yan etkilerdir. Metabolik yan etkiler ise Na retansiyonu, glukoz intoleransı ve hipokalemidir. Hepatik glukojenoliz, maternal hiperglisemi ve β -reseptör stimülasyonuna bağlı olarak hiperinsülinemi görülür (137). Bu nedenle, diabetik gebelerde ilk seçilecek ilaçlar β -mimetik ajanlar olmamalıdır (137). β -adrenerjiklerin kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Tablo 2.10. β -adrenerjiklerin kontrendikasyonlar

Maternal Kontrendikasyonlar	Fetal Kontrendikasyonlar
Şiddetli preeklampsi veya eklampsi	Fetal ölüm
Kontrolsüz diabet	Koryoamnionit
Hipertiroidizm	Ölümcül anomali
Kardiak hastalık	Şiddetli İUGG
	Fetal distres

Serbest yağ asitlerinde ve keton cisimlerinde artış olabilir ve bu durum maternal asidoza yol açabilir. Tedavinin başlangıcında hipokalemi olabilir, ancak 24 saat içinde normale döner. En sık bildirilen yaşamı tehdit eden komplikasyon pulmoner ödemdir ve %5 vakada görülür (138). β -agonist tokolitik tedavi sırasında maternal ölüm pulmoner ödem sonucu görülür. Genellikle tedavinin 30-60. saatlerinde ortaya çıkmaktadır. Plazma volümünün çok arttığı ikiz gebelikler, hemoglobinin 9 g/dl altında olması, kalp atım hızının sürekli 130/dk üzerinde olması, iatrojenik sıvı yüklenmesi hazırlayıcı faktörlerdir. Derhal müdahale edilmezse erişkin RDS'ye yol açabilir. Önlem olarak tokolitik tedavi sırasında aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır (61). Maternal yan etkilere ek olarak kardiyak aritmi, miyokardial iskemi, hidrops, konjestif kalp yetmezliği, hipoglisemi ve hiperinsülinemiyi içeren neonatal kötü yan etkileri bildirilmiştir (Tablo 2.11) (138,139). β -adrenerjik ajanların yenidoğanda en önemli yan etkisi hipoglisemi ve ileustur.

Tablo 2.11. β -adrenerjiklerin yan etkileri ve insidansları (139)

FİZYOLOJİK	FİZYOLOJİK OLMAYAN
Taşikardi (%100)	Dispne (%14)
Hipokalemi (%39)	Göğüs ağrısı (%10)
Hiperglisemi (30)	Aritmi (%10)
Tremor (%39)	Pulmoner ödem (%0.12)
Çarpıntı (%48)	İskemi (nadir)
Hipotansiyon (%6)	

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılan ilaçlardır. Tokolitik olarak 1980'lerde denenmeye başlanmışlardır. Etkisini plazma membranındaki kalsiyum kanallarından serbest kalsiyum iyonunun hücre içine girişini engelleyerek yapar (137). Nifedipine ve nikardipin uterus kontraksiyonlarını inhibe etmede daha seçici olan Ca^{+2} kanal blokörleridir. Nifedipine, kalsiyumun L-tipi veya diğer adıyla "yavaş kalsiyum kanallarından" geçişini inhibe eder. Nifedipinin Ca^{+2} u bloke etmesinin iki önemli karakteristiği, geri dönüşümlü olması ve ilaç bırakılınca sona ermesidir. Nifedipine, uterus vasküler direncini, myometriumun kontraktıl aktivitesini, bazal tonusunu, kasılmaların gücünü ve tonusunu azaltır. Spontan ve uyarılmış uterus kasılmalarını inhibe eder. Gebe olmayanlarda hızlı verildiğinde kalp hızında refleks olarak %28 oranında artışlar görülebilir. Gebelerde oral verilen nifedipinin, maternal kalp hızında önemli bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, artmış intravasküler hacime ve oral uygulamaya bağlı olabilir (140).

Nifedipine, tüm gastrointestinal kanaldan %90 oranında, dilaltından %100 emilir. Oral alındığında etki 20 dakikada, dil altı verildiğinde 3-5 dakikada başlar. Maksimum plazma konsantrasyonuna oral dozdan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Dilaltı uygulamada plazma düzeylerindeki artış çok daha hızlı olur (140). Atılımı böbrek ve barsak yoluyla olup yarılanma ömrü 2-3 saattir. $MgSO_4$ ile verildiğinde, birbirlerinin etkisini potansiyalize edebilirler. Genellikle üç farklı uygulama şekli

tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30 mg yüklemeden sonra 8 saat ara ile 20 mg oral verilebilir. İkinci protokolde kontraksiyonlar kesilinceye kadar 20 dakikada bir dilaltı 10 mg, idame olarak da 4-6 saatte bir oral 20 mg verilir. Bir diğer protokolde 30 mg yükleme sonrasında ilk gün 6 saat arayla 20 mg, ikinci gün 8 saat arayla 20 mg verilerek bu dozda devam edilir (140).

Nifedipinin yan etkileri doza bağımlıdır. Bunlar ateş basması (flushing), baş ağrısı, nadiren taşikardi ve hipotansiyondur. Daha az sıklıkla epigastrik ağrı, çarpıntı, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, huzursuzluk, titreme, konstipasyon, diare, bulantı, göğüs ağrısı, nasal konjesyon ve hepatotoksisite de gözlenmiştir (141). MgSO₄ ile birlikte kullanılırsa nöromüsküler blokaja yol açabilir (137). Ancak bu yan etkilerin çok azı ilacın kesilmesini gerektirir.

İnsan fetusunda nifedipinin gerek uzun, gerekse kısa süreli uygulamasının herhangi bir ciddi yan etkisi görülmemiştir (141).

Magnezyum Sülfat

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, cAMP aktive edici etkisinin yanında, Ca²⁺ ile yarışa girerek uterus kasılmalarını baskıladığı öne sürülmektedir. Ortamdaki yüksek yoğunluktaki magnezyum, Ca²⁺ reseptörlerini bloke eder (143). Yükleme dozu olarak 4-6 g 20 dakika içinde verilebilir. İdame dozu saatte 1-3 g olmalıdır. Tedaviye 1 g/saat i.v infüzyon şeklinde başlanıp, 30 dakikada bir 0.5 g/saat arttırılarak maksimum 3-4g/saat'e çıkarılır (20). Magnezyumun serum düzeyi ile tokoliz başarısı arasında ilişki vardır. Tokolitik tedavide etkili tedavi dozu 5-8 mg/dl'dir. Tedaviye başlamadan, serum magnezyum değerleri ölçülmeli ve bu 6-8 saat aralarla tekrar edilmelidir. MgSO₄ ile i.v tedaviye kasılmalar durduktan sonra 12-24 saat daha devam edilir. Başlıca doz kısıtlayıcı etki diyaredir. Uygulama sırasında derin tendon refleksleri (özellikle patella) muayenesi yapılmalı; saatlik idrar çıkımı, solunum sayısı izlenmelidir. Derin tendon reflekslerinde azalma, saatlik idrar çıkımının 25 ml'nin, solunumun 16/dk'nın altına düşmesi ilacın kesilmesini gerektiren durumlardır. MgSO₄'ün yan etkileri daha az görüldüğü halde tedavi aralığı dardır.

Yan etkileri ateş basması, çarpıntı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, gözde diplopi ve akomodasyon bozuklukları, nadiren pulmoner ödem ve respiratuar ve kardiyak arrest

olarak sıralanabilir (142). Yenidoğanda ise hipermagnezemiye bağlı hiporefleksi, emme zayıflığı, solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir (137).

Amerika Birleşik Devletleri'nde $MgSO_4$ muhtemelen en sık kullanılan 1. kuşak tokolitik ajandır (142). Toksisite gelişmesi halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat ile etkiler geri döner. β -agonistler ile kıyaslandığında daha az ve daha hafif yan etkilere sahiptir (137).

Prostaglandin Sentetaz İnhibitörleri

Prostaglandinler (PG), myometrial gap junctionları arttırarak uterus kasılmalarını uyarırlar. İndometazin, sulindak, aspirin, naproksen ve fenoprofensiklooksijenaz enzimini inhibe ederek PG sentezini önlerler. Böylece PG'lerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterus kontraksiyonlarını başlatıcı etkilerini bloke ederler. Doz oral olarak altı saatte bir 25-50 mg, 24 saatte maksimum 200 mg'dır. Fetus üzerine istenmeyen etkiler gösterebildiğinden bu ajanların tokoliz tedavisinde geniş anlamda kullanımını engellemiştir. Oluşabilecek komplikasyonlar arasında duktus arteriozusun kapanması, NEK, intrakraniyal kanama sayılabilir (142). İlacın genellikle 32. haftadan sonra ve 48 saatten fazla kullanılması önerilmemektedir. Başlıca maternal yan etkileri bulantı, kanama zamanında uzama ve postpartum kanamadır (142).

Oksitosin Antagonistleri

Atosiban, oksitosine bağlı uterus kasılmalarını engelleme kapasitesine sahip yarışmalı bir oksitosin reseptör antagonistidir. —Food and Drug Administration (FDA), atosibanın gebe kadınlarda yapılacak çalışmalarda kullanımını onaylamıştır. Kardiyovasküler, pulmoner ve santral sinir sistemine ait önemli bir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır. Atosiban ve nifedipine kullanılan 63 kadında yapılan çalışmada doğumu geciktirmede nifedipine ile aynı etkinliğe sahip, maternal ve fetal tolerabilitesinin daha fazla olduğu bulunmuştur (143).

Progesteron

Progesteronun akut preterm eylemi durdurmadaki rolü bilinmemektedir. Preterm doğumların önlenmesinde proflaktik olarak 17 alfa hidroksiprogesteron

kaproat kullanımı ile ilgili 6 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde preterm doğumlarda belirgin bir azalma göstermiştir (144). Ancak yüksek dozlarda intamüsküler progesteron ya da 6α -metil- 17α -asetoksiprogesteron gibi progestinlerin kullanımı aktif preterm eylemi inhibe etmeyi başaramamıştır.

2.10. Preterm Doğum Riski Olan Hastalarda Kortikosteroid Kullanımı

Liggins ve Howie preterm eylem riski olan kadınlara uygulanan glukokortikoid tedavisinin bu kadınların bebeklerinde RDS ve mortalite oranını azalttığını bildirdiler (145). RDS oranı ve ciddiyetinde meydana gelen azalmanın, bu bebeklere uygulanan surfaktan tedavisinde, destek oksijen tedavisinde ve mekanik ventilasyon desteğinde azalma sağladığı bulunmuştur (146). Ayrıca steroid tedavisi uygulanan prematür bebeklerde daha az intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit oranı bildirilmiştir.

National Institute of Health (NIH) (146), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (147) ve Royal College of Medicine (148), 34 haftadan küçük preterm doğum riski olan kadınlarda glukokortikoid tedavisini önermektedir.

2.10.1. Etki Mekanizması

Antenatal glukokortikoid tedavisi 2 yolla neonatal akciğer gelişimine yardımcı olur: Akciğer yapısındaki maturasyonla ilgili değişiklikleri destekleyerek ve akciğerin biyokimyasal maturasyonunda rol alan enzimleri indükleyerek (149,150).

Alveoller tip 1 ve tip 2 pnömositler olmak üzere iki tip hücreyle çevrilidirler. Tip 1 pnömositler alveollerden gaz değişiminde, tip 2 pnömositler ise surfaktan üretimi ve salgılanmasında sorumludurlar. Antenatal glukokortikoid tedavisi her iki alveolar hücrenin de morfolojik gelişimini hızlandırır.

Antenatal glukokortikoidler ayrıca tip 2 pnömositlerde fosfolipid sentezini stimüle eden ve surfaktan salınmasını sağlayan enzimleri regüle ederler.

1. Serbest glukokortikoid fetal tip 2 pnömositlere girer ve spesifik intraselüler glukokortikoid reseptörüne bağlanır.

2. Steroid-reseptör kompleksi genom üzerinde yerleşmiş olan glukokortikoid cevap elementlerine bağlanır.

3. Spesifik enzimatik proteinlerin oluşması için gerekli mRNA oluşturan belirli genlerin transkripsiyonu olur.

4. Enzimatik proteinler de fosfolipid sentezini uyarır.

Ek olarak, antenatal kortikosteroidler, surfaktan bağlayıcı proteinlerin üretiminde değişikliklere neden olur ve fetal akciğerde antioksidan enzimlerin artmasını sağlarlar. Sonuç olarak antenatal glukokortikoid tedavisiyle sağlanan arşitektürel ve biyokimyasal değişiklikler hem akciğer mekaniğini hem de gaz değişimini iyileştirir. Ancak bu değişikliklerin görülebilmesi için akciğerlerin biyolojik olarak glukokortikoidlere yanıt verecek olgunluğa erişmeleri gerekmektedir.

2.10.2. Ajan Seçimi

İlaç ve Doz: İki rejim uygun görülmüştür.

1. Betametazon (24 saat arayla, 12 mg., intramüsküler, 2 doz)
2. Deksametazon (12 saat arayla, 6 mg., intramüsküler, 4 doz)

Her iki rejim de var olan glukokortikoid reseptörlerinin yaklaşık %75-80'ine bağlanıp, antenatal reseptör aracılı yanıtı maksimum olarak sağlayacaklardır. Daha yüksek veya daha sık dozlar antenatal glukokortikoid tedavisinin yaralılığını artırmazken, yan etkiler de artışa neden olabilir (149).

Betametazon veya deksametazon bulunmadığı zamanlarda hidrokortizon da bir alternatif olabilir. Ancak, hidrokortizon büyük oranda plasentada metabolize edildiği için fetüse küçük bir miktar geçer ve istenen fetal etki görülemeyebilir. Herhangi bir medikal problem nedeniyle yüksek doz hidrokortizon alan bir kadında, fetal akciğer maturasyonu için steroid uygulanma endikasyonu bulunuyorsa, standard doz betametazon veya deksametazon uygulanmalıdır.

Karşılaştırma Çalışmaları

Betametazon ve deksametazon ile ilgili karşılaştırma çalışmaları iki ilacın birbirleriyle karşılaştırılmasından çok, ilaçların kontrol gruplarıyla karşılaştırılması şeklinde olmuştur. Bu indirekt kanıtlar da göstermektedir ki, betametazon tedavisi sonucunda daha az yan etki görülmektedir ve betametazonla fetal ölüm riskinde daha

anlamalı bir düşüş mevcuttur (151). Tersine, bu iki ilacı karşılaştıran tek çalışma (Betacode çalışması), iki ilaç arasında RDS, vazopressör tedavi ihtiyacı, prematür retinopatisi, PDA, neonatal sepsis açısından bir fark gösterememiştir.

Ancak, betametazon kullanılan bebeklerde İVK ve beyin lezyonlarına daha çok rastlanmıştır. Uzun dönem sonuçlarla ilgili bilgi mevcut değildir.

Betacode Çalışmasının sonuçları deksametazonun betametazonla veya hiç antenatal glukokortikoid kullanılmamış durumlarla karşılaştırıldığında daha kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren pek çok daha geniş cohort ve vaka kontrol çalışmalarıyla çelişkiye düşmektedir (151,152-158). Ek olarak postnatal deksametazon kullanımının prematür bebeklerde daha kısa boy, daha küçük baş çevresi, motor yetenek ve koordinasyon gelişimine gerilik, daha düşük IQ skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Araştırmacılar, deksametazonun prenatal ve postnatal dönemde gelişen beyin üzerine etkisinin gestasyonel yaşa ve maruz kalma süresine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (159-160).

Özet olarak, çalışmalar betaametazon ve deksametazonun prematüriteye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğunu göstermektedirler.

Deksametazonun daha kolay bulunabilme ve maliyetinin daha az olması gibi bir avantajı mevcuttur. Ancak nörotoksisite nedeni olabileceği yönünde düşünceler de mevcuttur. Şu an için hangi durumda hangi ilacın tercih edilmesi gerektiği ile ilgili yeterli kanıt yoktur (161).

2.10.3. Uygulamada Gestasyonel Yaş

Genelde, antenatal glukokortikoid tedavisi 24 haftadan önce ve 34 haftadan sonra önerilmemektedir. Meta-analizler RDS, İVK ve neonatal ölümün, glukokortikoidler ilk defa 26 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında verildiğinde anlamlı oranda düştüğünü, 26 haftadan önce böyle bir etkinin olmadığını göstermektedirler (163).

24 haftanın altında uygulandığında, akciğer yapısında ilacın etki edeceği çok az primitif alveol mevcut olduğundan, akciğer fonksiyonunda anlamlı düzelme sağlayamayacaktır (164). 23-23 hafta 6 gün arasında olan 181 yenidoğanda yapılan, bu konuda yapılmış en geniş çalışmada, bu haftada olup glukokortikoid

uygulananların ölüm oranlarının uygulanmayanlardan daha az olduğu gözlemlendi. Ancak uygulanan grupta, NEK ve İVK oranı daha az değildi (165). 24 haftadan önce doğum tehlikesi olan kimi anne-babalar, agresif tedavi talebinde bulunabilir ve steroid uygulanmasını isteyebilirler. Bu durumda aileler, ilaçla bebeğin sürvisine katkı sağlanabileceği ancak ileri dönemde ciddi problemlerle karşı karşıya kalınabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, gebelik devam ederse de tekrarlayan steroid uygulamalarına ihtiyaç duyulabileceği de unutulmamalıdır. 34 haftadan sonra steroid uygulamasının yararlılığı da, bu haftadan sonra RDS, İVK, neonatal mortalite bu haftadan sonra azaldığı için tartışmalıdır. Bu konudaki NIH görüşü, 34 haftadan sonra, pulmoner immatürite göstergesi mevcutsa ancak bu durumda antenatal glukokortikoid uygulanması gerektiğidir (147).

ASTECS çalışması (Antenatal Steroids For Term Caesarean Section) , 37 haftadan sonra steroid kullanımının RDS'yi azaltmadaki yararlılığının devam ettiğini göstermiştir (166). Bu çalışmada, elektif sezaryen planlanan 37 hafta veya daha büyük gebelik haftası olan 998 kadın antenatal glukokortikoid uygulanan ve uygulanmayan grup olarak 2 gruba ayrılmış ve steroid alan gruba, planlanan sezaryenden 48 saat önce 2 doz betametazon uygulanmıştır. Sonuçta; respiratuar problemler (yenidoğanın geçici takipnesi veya RDS), glukokortikoid grubunda daha az görülmüştür. Ancak bu çalışmada uzun dönem nörolojik sonuçlar değerlendirilmemiştir. Hayvan modellerinde, antenatal glukokortikoid kullanımının, maruziyet döneminde mitotik olarak aktif olan beyin bölümlerinde hücre ölümünü arttırdığı gösterilmiştir (167).

2.10.4. Tek Uygulamanın Güvenliği Fetus ve İnfanata Etkileri

Tek uygulamanın neonatal akciğer volümünde azalma, kötü nörolojik sonuçlar, büyümede gerilik, neonatal sepsis, klinik olarak önemli adrenal supresyon gibi yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (147,163).

Steroid uygulanması, fetusta 4-7 gün arasında normale dönen geçici kardiyak ve davranışsal değişikliklere neden olabilir. En sık gözlenen kardiyak değişiklik 2-3. günlerde gözlenen variabilite kaybıdır (168-172). Fetal solunum ve vücut hareketlerinde de azalma saptanabilir ve bu da biofizik profil skorlamasında azalma veya non-reaktif NST nedeni olabilir (172-175). Antenatal steroid kullanılan

fetusların uzun dönem takipleri de yüz güldürücüdür. Antenatal glukokortikoidlere maruz kalan çocukların 3-6 yıllık takip edildikleri bir çalışma, psikomotor veya kognitif gelişimde bir defekt tespit etmemiştir (176-178). NIH destekli 12-22 yıllık izlem çalışmaları, antenatal tek uygulamanın plasebo ile karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonu, psikoseksüel, kognitif, nörolojik ve optalmalojik sonuçlar yönünden farklı olmadığı gösterilmiştir (150,179).

Auckland Steroid Çalışması'nda betametazona maruz kalan 253 fetus, plasebo kullanılan 281 kontrolle karşılaştırılmış ve ortalama 30 yıllık bir izlem sonucunda, steroid grubunda, insülin rezistansında istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptamışlardır. Ancak steroid grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında kardiovasküler risk faktörlerinde bir artış olmadığı gösterilmiştir (180).

Maternal Etkiler

Tedavi dozu maternal ölüm, koryoamnionit veya puerperal sepsis riskinde artışa neden olmaz (163). Vaka sunumlarında, özellikle koryoamnioniti olan, sıvı yüklenmesi olan veya çoğul gebeliği olanlarda, tokolitik tedavisi ile kombine kullanıldığı durumlarda akciğer ödemi bildirilmiştir (181-183). Betametazon, diğer glukokortikoidlerle karşılaştırıldığında, düşük mineralokortikoid etkiye sahiptir ve hipertansiyon kullanım için kontrendikasyon değildir (183). Pek çok kadında geçici hiperglisemi gözlenebilir. Steroid etkisi ilk dozdan yaklaşık 12 saat sonra başlar ve yaklaşık 5 gün devam eder.

2.10.5. Alternatif Doz Rejimleri

Arttırılmış Doz: 12 mg betametazon, plazmada serbest glukokortikoid miktarında 4 kat bir artış sağlar ve fetal akciğerde %75-80 bir reseptöre bağlanma oranıyla saturasyona yakın bir etki sağlar (184). Dozda artış fetal akciğer maturasyonunda ihmal edilebilir bir artış sağlar. Betametazon dozunun 2 katına çıkarılarak uygulandığı bir çalışmada, etkinin artmadığı gösterilmiştir (185). Çoğul gebeliklerde steroid dozuyla ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Standart tek gebelik dozu, yeterli bilgi sağlanana kadar çoğul gebeliklerde de uygulanmaya devam edilmelidir.

İV Uygulama: İnsanlarda, İV uygulamanın klinik etkinliği çalışılmamıştır. İntravenöz uygulama maternal ve fetal steroid konsantrasyonlarında hızlı yükseliş ve düşüşlere neden olduğundan, fetusta glukokortikoid stimülasyonuna daha az bir maruziyet beklenir.

Oral Uygulama: Preterm doğum riski olan hastalara ayaktan steroid uygulaması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, 24-33 hafta arası gebelikleri olan ve preterm doğum için yüksek riskli olan 170 kadın, 12 saat arayla 4 doz 6 mg intramüsküler deksametazon uygulanan ve 8 mg oral deksametazon uygulanan iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında, RDS sıklığı açısından fark olmadığı ancak, oral deksametazon grubunda artmış İVK ve sepsis oranları gösterilmiştir. Otörler, intramüsküler yerine oral deksametazon verilmemesi gerektiğini söylemektedirler.

Tekrarlayan Dozlar: Tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamasının biyolojik sebebi, surfaktan üretiminin biokimyasal stimülasyonunun hücre kültürü modellerinde geri dönüşümlü olmasıdır (151,186).

Tekrarlayan dozlarda steroid uygulamasına, bu uygulamanın muhtemel faydalarının, retinal gelişim, renal glomerüler sayı, insülin rezistansı, somatik gelişim, baş çevresi ve özellikle santral sinir sistemi üzerine etkileri üzerine olan zararlı etkileri ile karşılaştırılarak karar verilmesi gerekmektedir (180,187). Her ne kadar steroidler normal beyin gelişimi için gerekli de olsalar, tekrarlayan uygulamaların hayvan modellerinde, vücut ve beyin ağırlığında azalma ve beklenen maturasyonunda geriliğe neden olduğu gösterilmiştir (188-189). Koyun ve maymun modellerinde bu geriliğin yetişkinlik döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (190).

Ağırlıktaki bu azalmanın fonksiyon üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Ek olarak, insan dışı primatlarda tekrarlayan dozlarda deksametazonun, doğum kilosu normal bile olsa hayatın ilk yılında postnatal gelişimin geri kaldığı, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, sistolik ve diastolik kan basıncında artma, hafif strese artmış kortizol cevabı olduğu gösterilmiştir.

2.10.6. Preterm Prematür Membran R  pt  r  nde Steroid Kullanımı

Preterm prematür membran rüptürü maternal, fetal ve neonatal enfeksiyonlar açısından ciddi bir risk dönemidir. Glukokortikoidlerin immünsüpresif etkilerinin bu riski artıracılabilece  ine dair görüşler mevcuttur. 1994'te NIH, 30-32 haftadan kışık PPROM'la komplike olmuş gebeliklerde, koryoamnionit bulgusu olmadıkça, antenatal glukokortikoidlerden beklenen yarar, enfeksiyon riskinden daha çok olduğu için, steroid uygulanmasını önermiştir (147).

2.10.7. Antenatal Steroidler ve Sürfaktan Tedavisi

Antenatal glukokortikoid kullanımı, surfaktan tedavisinin faydasını artırmaktadır. 11077 antenatal gluokortikoid uygulanan bebekle yapılan Exosurf Neonatal Treatment Investigational New Drug çalışmasında, antenatal glukokortikoid uygulamasının tek başına surfaktan tedavisiyle karşılaştırıldığında, morbidite ve mortalitede azalma sağladığı gösterilmiştir (191).

2.11. Prematürite

Prematürite, Birleşik Devletler'deki infant   l  mlerinin yaklaşık üçte birinin nedenidir. 25 haftadan önce doğan bebeklerde mortalite oranı en yüksektir (%50) ve eğer bebekler yaşarsa ciddi sekeller için en yüksek riski taşıyan gruptur (192). Birleşik Devletler'de her yıl yaklaşık 550000 prematür bebek doğmaktadır (193). 2005 ve 2006'da gerçekleşen tüm canlı doğumların %12,8'i 37 haftanın, %2'si 32 haftanın altındaydı (193,194). Düşük doğum ağırlıklı bebekler tüm canlı doğumların %8.3'  yd  . Birleşik Devletler'de, preterm doğumların oranında, prematüritenin tüm basamaklarında 1990'dan beri %21 artış oldu. 1990'dan beri geç preterm doğumlarda (34-36 hafta arası doğumlarda) %25 artış oldu. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebek oranı 1984'teki %6.7'den, 2006'da %8.3'e yükseldi. Çok düşük doğum ağırlıklı doğan bebek oranı 1980'deki %1.2'den 2006'da %1.5'e yükseldi.

National Center for Health Statistics'in yıllık istatistiklerine göre, 2004'teki bebek   l  mlerinin %37'sinin nedeni prematürite idi (192). Bebeklerin %17'sinde prematürite veya düşük doğum ağırlığı dışında hiçbir ölüm nedeni yoktu.

Prematür mortalite hızlarında farklılıklara neden olan faktörler:

1. Prematüritenin derecesi: Mortalite oranı, azalan doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla belirlenen immatürite arttıkça yükselmektedir.

2. Maternal ırk

3. Yenidoğan bakımı

4. Konjenital anomaliler

Tanımlar

Gestasyonel yaşa göre veya doğum ağırlığına göre farklı prematürite dereceleri tanımlanmıştır.

Preterm bebeklerdeki başlıca problem organ sistemlerinin immatür olmasıdır. Bu yüzden de organ sistemleri tek başlarına hayatiyetlerini sağlayacak düzeye ulaşmaya kadar destek tedavisi ve bakımına muhtaçtırlar. Prematüritenin düzeyine göre bu destek haftalar ya da aylar sürebilir. Bu konuda bebeğin ne kadar erken doğduğu ve doğum ağırlığı çok önemlidir.

Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından preterm gestasyon yaşlarına ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmışlardır.

1-Geç preterm: 34-36 hafta arası

1-Düşük doğum ağırlığı:2500 gramdan az doğum ağırlığı

2-Orta düzeyde preterm: 32-36 hafta arası

2-Çok düşük doğum ağırlığı: 1500 gramdan az doğum ağırlığı

3-İleri düzeyde preterm: 32 haftadan küçük

3-Aşırı düşük doğum ağırlığı: 1000 gramdan az doğum ağırlığı

4-Çok ileri düzeyde preterm:28 haftadan küçük 24 haftalık doğan bir bebeğin yaşam şansı yaklaşık %10'dur. Son 20 yılda ve son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 450 g olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Bebeğin yaşama şansı 25. Haftada anlamlı olarak artış göstererek % 55'e, 28. haftada da % 77'e çıkmaktadır. 32. haftadan sonra yaşama şansı % 96'dan fazla olmakta ve iyi bir bakımla ciddi sağlık problemleri de anlamlı

oranda azalmaktadır (3,4). Preterm doğanların çoğunluğu (%65-70'i) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 g'dan fazla, sınırda vakalardır (195). Düşük doğum ağırlığı ve prematürite infant mortalitesinin ana nedenidir.

Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı

Günümüzde de, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gestasyon süresi konusunda bilgi almak güçtür ve sağlık istatistiklerinde düşük doğum ağırlıklı bebek oranı önemli bir parametre olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı (doğumda ağırlığı <2500 g) yenidoğanlar 3 gruba ayrılabilir:

1. Ağırlığı gestasyon yaşına uygun erken doğanlar (preterm ya da prematüre bebekler)
2. Erken doğan, aynı zamanda doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre düşük olanlar (preterm SGA veya preterm intrauterin büyüme geriliği olan bebekler)
3. Zamanında doğan, ancak doğum ağırlığı < 2500 g olanlar (term SGA veya term intrauterin büyüme geriliği)

Hem doğum ağırlığında hem de doğumdaki gestasyonel yaştaki azalma, sürvideki azalmayla birliktedir (194,198). Bu yüzden en küçük gebelik haftasında ve en düşük doğum ağırlıklarıyla doğan bebekler, infant mortalitesi üzerinde en önemli etkiyi oluşturan gruptur. Örnek olarak, 1000 gram altında doğan bebekler Birleşik Devletler'deki tüm doğumların %0,8'i olmasına rağmen, bebek ölümlerinin yaklaşık yarısından (%48) bu grup sorumludur.(194) 2004 ve 2005'teki 1000 canlı doğumda, doğum ağırlıklarına göre bebek ölüm hızları şöyledir (192,197).

>2500 g → 2.3

<2500 g → 56

<1500 g → 245

<500 g → 850

Azalan gestasyonel yaşla mortalite oranlarında da benzer bir bağlantı mevcuttu (1000 canlı doğumda, doğumdaki gebelik haftasına göre bebek ölüm hızları)

37'den 41 haftaya kadar → 2.43

34'ten 36 haftaya kadar → 7.3

32'den 33 haftaya kadar → 17

32 haftadan küçük → 183

Bebek ölümlerinin çoğu, neonatal period olarak tanımlanan, ilk 28 gün içinde gerçekleşmektedir (192). Neonatal ölümlerin oranı, 2500 gramın altındaki bebeklerde %80, 1500 gramın altındaki bebeklerde %87, 500 gramın altında %97'dir.

Çok İleri Düzeyde Preterm Bebekler

Her ne kadar, 25 haftadan önce gerçekleşen doğumlarda mortalite hızı en yüksekse de (yaklaşık %50), yenidoğan bakımındaki gelişmelerle, 24-26 hafta arası gebeliklerde sürvi oranı artmıştır (198,199) Ölüm veya ciddi nörolojik bozukluk için aşırı düşük ağırlıklı bebeklerde (1000 gramdan daha düşük ağırlıklı) risk faktörleri şunları kapsar: Bronkopulmoner displazi, beyin hasarı, ileri derecede prematür retinopatisi, enfeksiyon (örneğin menenjit, sepsis, nekrotizan enterokolit) (200).

Geç Preterm Bebekler

Geç preterm bebekler (34-36 hafta arasında doğanlar) term bebeklerden 3-5 kat daha fazla mortalite riskine sahiptirler.

National Center for Health Statistics tarafından Birleşik Devletler'de 1995-

2002 arasında doğmuş olan term ve geç preterm bebeklerin mortalite hızlarını karşılaştırdığı ilk çalışmada bulunan sonuçlar şöyledir (201):

1-Her iki grupta da mortalite hızları 1995'ten 2002'ye kadar geçen dönemde düşüş göstermiştir. Çalışma süresi boyunca geç preterm infantlarda mortalite hızı term infantların üç katı kadardı.

2-Hayatın ilk bir haftasındaki mortalite hızı geç preterm infantlarda term infantlardakinin altı katıydı (1000 canlı doğumda 2.8'e karşılık 0.5) Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlığı 2500 g ile 4500 g (3. ve 97. persantil) arasında değişebilir. İrice yapılı bir bebek, gebeliğin 36. haftasında 2800 g bir ağırlıkla doğabilir. Bu bebek, doğum ağırlığı 2500 g üzerinde olmasına karşın pretermdir ve preterm özellikleri gösterecektir. Yenidoğan bebeğin sorunlarının iyi değerlendirilmesi ve doğru tanı için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Gestasyon yaşının belirlenmesi, sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi, prematüre ve fetal

malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Gestasyon yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirmeleri de kullanılmaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği'nin önerisi ile 1000 g'ın altında doğacağı tahmin edilen bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesi olanaklarının bulunduğu yerlerde doğurtulmalıdır. Son yıllarda, yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ile bu gruptaki bebeklerin mortalitesi oldukça azalmıştır. Özellikle 34. gebelik haftasından küçük doğacak bebekler, deneyimli bir resusitasyon ekibi gerektireceğinden bu doğumlarda deneyimli bir ekip doğumhanede hazır bulunmalıdır. Fetal distres, intrauterin enfeksiyon, annenin tedavi amaçlı veya bağımlılık nedeni ile ilaç kullanımı ve gebelik öyküsü, resusitasyon ekibi için önemli ve bilinmesi gereken ana konulardır (202). Tıptaki gelişmelerle birlikte çok küçük prematüre bebeklerde artan yaşama oranları, bu bebeklerin tedavi ve takibinde yeni tıbbi uygulamaları gündeme getirmiştir (202). Preterm bebeklerde mortalite ve morbidite oranlarını etkileyen önemli nedenler, asfiksi, solunum güçlüğü sendromu, enfeksiyon ve apnedir.

Termoregülasyon bozuklukları (hipotermi, soğuk stresi), periventriküler kanama, hipoglisemi, sarılık, retinopati ve duktus arteriyozusun açık kalması (PDA) prematürelerin diğer önemli sorunlarıdır (195). İmmatür organ sistemlerinin mevcudiyetinden doğan problemler arasında en sık görülenler; hyalin membran hastalığı (respiratuar distress sendromu) gibi solunum sistemi komplikasyonları, emme ve yutmada koordinasyon bozukluğu, beyin içine kanamaya eğilim ya da apne epizotları ile sonuçlanabilen santral sinir sistemi immatüritesi, beslenme intoleransına neden olabilen gastrointestinal immatürite ve böbrek immatüritesidir.

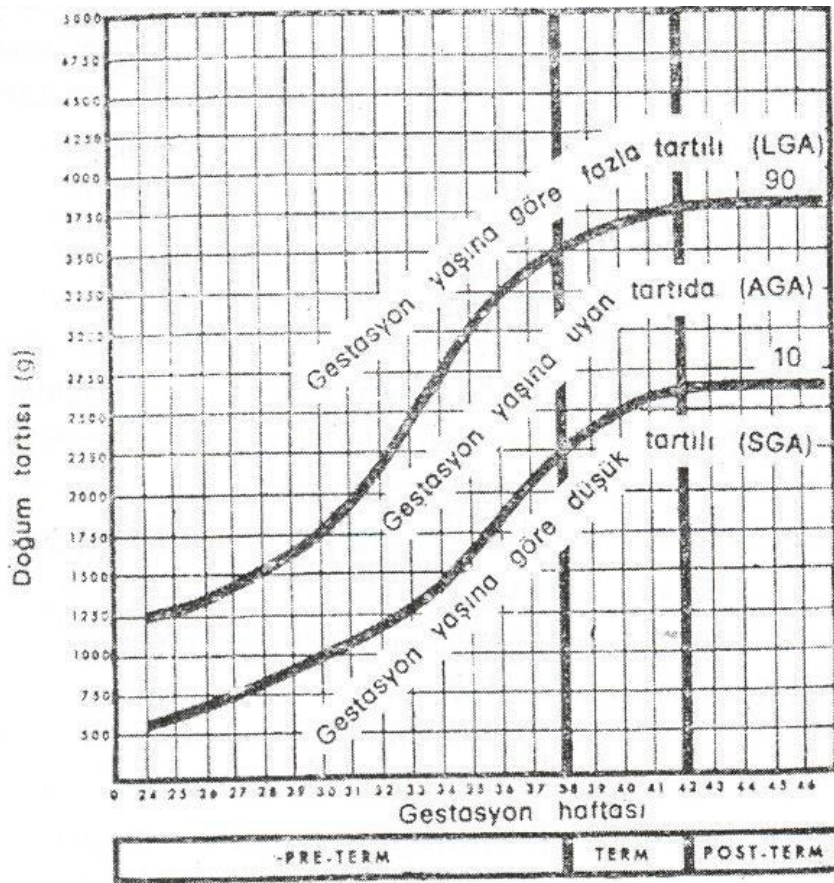
Gestasyon yaşına uyan ağırlığa göre sınıflamalar çok değişik olsa da, en çok kabul gören Lubchenko'nun yaptığı sınıflamadır (Bkz. Şekil 2.3). Bu sınıflamaya göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır:

1. Doğum ağırlığı belirlenmiş olan gebelik haftasına göre 10 – 90 persantil arasında olan bebekler normal doğum tartılı bebeklerdir (Appropriate for gestational age – AGA).

2. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persantil altında olan bebekler gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı bebekler (Small for gestational age –SGA) olarak kabul edilir.

3. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 90. persantilin üzerinde olan bebekler, gebelik haftasına göre fazla tartılı bebekler (Large for gestational age LGA) olarak kabul edilir.

SGA ile İUGG aynı anlamda kullanılmamalıdır. SGA terimi sıklıkla 10. persantilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmakta iken, İUGG fetal büyümeyi etkileyen fizyopatolojik bir süreci ifade eder.



Şekil 2.1. Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, DÜTF‘de EYLÜL 2010 ile AĞUSTOS 2014 yılları arasında, kliniğimizde 24 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğum yapan 5613 gebeden preterm doğum yapmış 649 (%11.56) hastanın dosyası ve bu gebelikler sonucu doğmuş olan yenidoğanların ilk bir saatlik değerlendirmeleri dahil edildi. Daha önce bir veya daha fazla sezeryan öyküsü olup ek obstetrik bir problemi olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu hastalardan, 25‘i (%3.85) 18 yaş ve altı, 471‘i (%72.57) 19-34 yaş arası, 153‘ü (%23.57) 35 yaş ve üzerindeydi.

İlk gebeliğinde başvuran 158 (%24.3), ikinci gebeliğinde başvuran 96 (%14.8), üçüncü gebeliğinde başvuran 89 (%13,7), dördüncü gebeliğinde başvuran 86 (%13.3), beşinci gebeliğinde başvuran 57 (% 8.8), altıncı ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 163 (%25.1) olgu mevcuttu.

Çalışmaya başlamadan önce DÜTF Etik Kurulu‘ndan 2014 tarih ve 402 sıra numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin bilgilerine retrospektif olarak dosyalarından ulaşılmış ve kimlikleri gizli tutulmuştur.

Verilerin Toplanması

Eylül 2010 ile Ağustos 2014 yılları arasında DÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 649 preterm doğum gerçekleşmiştir. Bu Hastaların dosyalarına ulaşılmış olup veriler hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak sağlanmıştır. Daha önce sezeryan olup başka obsterik bir problemi olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bilgiler

1. Annelerin demografik özellikleri

- Yaş
- Gravide, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı
- İlk başvuruda gebelik haftaları
- Doğumda gebelik haftaları

3. Gebelikte maternal medikal problemler

- Hipertansiyon
 - Gestasyonel hipertansiyon
 - Kronik hipertansiyon
 - Preeklampsi
 - Şiddetli preeklampsi
 - Eklampsi
 - HELLP
 - HELLP+Şiddetli preeklampsi

- Diabetes Mellitus
 - Tipi
- Kalp hastalığı, varsa ne olduğu
- Akciğer hastalığı, varsa ne olduğu
- Tiroid hastalığı varsa ne olduğu

4. İlk başvuruda obstetrik USG bilgileri

- Fetal kalp hareketi varlığı
- Çoğul gebelik varlığı
- İntrauterin gelişme geriliği
 - Yok
 - Var
- Amniotik sıvı
 - Normal
 - Oligohidramnios
 - Anhidramnios
 - Polihidramnios

5. İlk başvuruda Doppler USG bulguları

- Umbilikal arter Sistol/Diastol
- End-diastolik akım kaybı

- Reverse akım

6. Preterm eylem, PPRM varlığı

7. Antenatal steroid uygulaması

8. Fetal distres

- Yok

- Var

9. Başvuruda muayene bulguları

- Servikal açıklık

- Servikal silinme

10. Doğum haftası

11. Erken doğum nedeni

- Preterm eylem+Erken membran rüptürü
- Preterm eylem
- Ağır preeklampsi + hellp
- Plasenta previa
- Fetal distress
- İntrauterin fetal ölüm
- Ağır preeklampsi
- Anhidramnios
- Fetal anomali
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- İntra uterin gelişme geriliği
- Decolman plasenta
- Preeklampsi

12. Doğum şekli

- Spontan vajinal doğum

- Sezaryen

- İndüksiyonla vajinal doğum

- Müdahaleli doğum (Vakum, forceps)

13. Sezaryen/İndüksiyonla vajinal doğum endiaksyonu

- Eski sezeryan

- oğul gebelik
- Pl.previa
- Ağır preeklampsia
- Ağır preeklampsia + hellp
- İlerlemeyen travay
- Mal prezantasyon (makat + transvers + oblik + ayak)
- Decolman plasenta
- Kötü bishop
- Fetal anomali
- Maternal kısa boy
- İvf gebelik
- Fetal distres
- Anhidroamnios
- Prematürite
- Kord prolapsusu
- Eklampsi
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

14. Doğumda amniotik sıvı bulguları

- Berrak
- Mekonyumlu

15.Doğumda uterin anomali

- Var
- yok

16. Antenatal kalış süresi

17. Postnatal kalış süresi

18.Yenidoğan bilgileri

- Apgar skorları (1. Dakika ve 5. Dakika)
- Kilo
- Yenidoğan akibeti
- Bebek anneye verildi
- Yeni doğan gözleme alındı

- Yeni doğan yoğun bakıma yatırıldı
- Entübe edilip yeni doğan yoğun bakıma alındı
- Anne karnında ex
- Doğduktan sonra ex
- Prematür –RDS ön tanısıyla Yeni doğan yoğun bakıma yatırıldı

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, II, USA) paket program kullanarak yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılımgösteren veriler grup sayısına bağlı olarak independent student t-testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruptan oluşan verilere ise Kruskal Wallis ile analiz edilmiş olup, Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Eylül 2010 ile Ağustos 2014 yılları arasında, kliniğimizde 24 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğum yapan 5613 gebeden preterm doğum yapmış 649 hastanın dosyası ve bu gebelikler sonucu doğmuş olan yenidoğanların ilk bir saatlik değerlendirmeleri dahil edildi. Daha önce bir veya daha fazla sezeryan öyküsü olup ek obstetrik bir problemi olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu hastalardan, 25'i (%3.85) 18 yaş ve altı, 471'i (%72.57) 19-34 yaş arası, 153'ü (%23.57) 35 yaş ve üzerindeydi. En küçük gebemiz 14 yaşında, en büyük gebemiz 48 yaşındaydı.

İlk gebeliğinde başvuran 158 (%24.3), ikinci gebeliğinde başvuran 96 (%14.8), üçüncü gebeliğinde başvuran 89 (%13,7), dördüncü gebeliğinde başvuran 86 (%13.3), beşinci gebeliğinde başvuran 57 (% 8.8), altıncı ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 163 (%25.1) olgu mevcuttu.

Daha önce hiç doğum yapmamış 99 gebe (%15.3), bir kez doğum yapmış 95 gebe (%14.6), iki doğum yapmış 89 gebe (%13.7), üç doğum yapmış 44 gebe (%6.8), dört doğum yapmış 45 gebe (% 6.9) beş veya daha fazla doğum yapmış 73 gebe (%11.2) mevcuttu.

Önceden bir abortusu olan 141 (%21.7), iki abortusu olan 70 (%10.8), üç abortusu olan 21 (%3.2), dört veya daha fazla abortusu olan 18 (%2.7) hasta mevcuttu.

Hastalardan 210'unun (%32.3) yaşayan çocuğu yoktu. 105 (%16.1) olgunun bir, 104 (%16) olgunun iki, 91 (%14) olgunun üç, 46 (%7) olgunun 4, 93 (%14.3) olgununda beş veya daha fazla yaşayan çocuğu vardı. İlk başvuru anında hastaların 133'ü (%20.5) 24 hafta ile 28 hafta 6 gün arasında, 289'u (%44.5) 29 hafta ile 33 hafta 6 gün arasında, 226 hasta (%34.7) 34 hafta üzerinde gebeliğe sahipti. Hastaların 125'İ (%19.3) 24 hafta ile 28 hafta 6 gün arasında, 283'Ü (%43.6) 29 hafta ile 33 hafta 6 gün arasında, 241 hasta (%37.1) 34 hafta üzerinde doğum yapmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

DEMOGRAFİK ÖZELLİK	N	%
Yaş < 18	25	3.85
19-34	471	72.57
≥ 35	153	23.57
Gravide 1	158	24.3
2	96	14.8
3	89	13.7
4	86	13.3
5	57	8.8
≥ 6	163	25.1
Parite 0	99	15.3
1	95	14.6
2	89	13.7
3	44	6.8
4	45	6.9
≥ 5	73	11.2
Abortus 1	141	21.7
2	70	10.8
3	21	3.2
≥ 4	18	2.7
Yaşayan 0	210	32.3
1	105	16.1
2	104	16
3	91	14
4	46	7
≥ 5	93	14.3
Başvuruda gebelik haftası <28 hafta 6 gün	133	20.5
29-33 hafta 6 gün	289	44.5
≥ 34 hafta	226	34.7
Doğumda gebelik haftası < 28 hafta 6 gün	125	19.3
29-33 hafta 6 gün	283	43.6
≥ 34 hafta	241	37.1

Erken doğum yapan hastalardan, 189'unda (%29.1) hipertansiyon (HT), toplam 37'sinde (%5.7); 9 (%1.38) tip 2, 28 (%4.3) gestasyonel olmak üzere diabetes mellitus (DM), 7'inde (%1) kalp hastalığı, 10'unda (%1.5) solunum sistem hastalığı, 7'inde (%1) de tiroid hastalığı mevcuttu.

Erken doğum nedenleriyle maternal kalp, akciğer, tiroid hastalığı arasında bir ilişki bulunamadı.

Hipertansif erken doğum hastalarından, 129'unda (%68.2) HELLP+ağır preeklampsi, 39'unda (%20.6) hafif preeklampsi, 17'inde (%8.9) ağır preeklampsi, 2'inde (%1.05) kronik hipertansiyon, 2'sinde (%1.05) eklampsi mevcuttu.

Doppler USG değerlendirmesi, tüm gebelere yapılmıştır. 50 gebelikte (% 7.7) end-diastolik akım kaybı, 18 gebelikte (% 2.7) fetal kalp atımı görülmemiştir (Tablo 4.2).

Yapılan obstetrik USG'de gebeliklerin 31'i (%4.7) çoğul gebelikti ve hepsi de ikiz gebeliklerdi. USG değerlendirmesine göre bebeklerin 30'unda (%4.6) gelişme geriliği, 116'ında (%17.8) oligohidramnios, 131'inde (%20.1) anhidramnios, 22'inde (%3.3) polihidroamnios, 28'inde (%4.3) ise oligohidroamnios + gelişme geriliği mevcuttu (Tablo 4.2).

Hastaların 154'ü (%23.7) PPRom, 165'i (%25.4) preterm eylem olarak değerlendirilmiştir. 337 hastaya (%51.9) iki doz, 32 hastaya (%4.9) tek doz, toplamda 369 hastaya (%56.8) fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla antenatal steroid uygulanmıştır.

Başvurudaki gebeliklerinde, erken doğum nedenleri şu şekilde tespit edilmiştir: preterm eylem 165 (%25.4), pprom 154 (%23.7), ağır preeklampsi + hellp 114 (%17.5), anhidroamnios 80 (%12.3), plasenta previa 57 (%8.7), ağır preeklampsi 22 (%3.3), preeklampsi 18 (%2.7), intra uterin mort fetus 17 (%2.6), fetal distress 13 (%2), ntra uterin gelişme geriliği 5 (%0.7), decolman plasenta 2 (%0.3), fetal anomali 1 (%0.1), gebeliğin akut yağlı karaciğeri 1 (%0.1) (Tablo 4.3).

Erken doğum nedenleriyle yenidoğan ilk 1 saatteki değerlendirilmesi arasında şu sonuçlar elde edildi: 32 (%4.9) bebek doğduktan sonra ex oldu. Bunların 11'i (%1.6) pprom, 11'i (%1.6) anhidroamnios, 8'i (%1.2) preterm eylem 2 tanesi (%0.3) fetal distress grubunda idi. Entübe edilip yeni doğan yoğun bakıma alınan bebek sayısı 46 (%7), bunların 15'i (%2.3) ağır preeklampsi + hellp, 8'i (%1.2) pprom, 7'i

(%1) preterm eylem, 7'i (%1) anhidroamnios grubunda idi. PM-RDS ön tanısıyla yeni doğan yoğun bakıma alınan bebek sayısı 60 (%9.2), bunların 13'ü (%2) ağır preeklampsi + hellp, 11'i (%1.6) pprom, 10'u (%1.5) plasenta previa, 9'u (%1.3) preterm eylem grubundaydı. Yeni doğan yoğun bakıma alınan bebek sayısı 165 (%25.4), bunların 49'u (%7.5) pprom, 39'u (%6) preterm eylem, 31'i (%4.7) ağır preeklampsi + hellp, 28'i (%4.3) anhidroamnios grubundaydı. Yeni doğan gözleme alınan hasta sayısı 127 (%19.5), bunların 37'si (%5.7) preterm eylem, 29'u (%4.4) pprom, 28'i (%4.3) ağır preeklampsi + hellp, 14'ü (%2.1) anhidroamnios, 9'u (%1.3) plasenta previa grubundaydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.2. İlk başvuruda yapılan Obstetrik-Doppler USG bulguları

OBSTERİK VE DOPPLER USG BULGULARI	N	%
Çoğul gebelik*	31	4.7
USG İUGG	30	4.6
Oigo+IUGR	28	4.3
Oligohidramnios	116	17.8
Anhidramnios	131	20.1
IUMF	18	2.7
Doppler USG		
Enddiastolik akım kaybı	50	7.7

*Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti

Tablo 4.3. Başvurudaki gebelikte erken doğum nedenleri

ERKEN DOĞUM NEDENİ	N	%
Preterm eylem	165	25.4
PPROM	154	23.7
Ağır preeklampsi + hellp	114	17.5
Anhidroamnios	80	12.3
Plasenta previa	57	8.7
Ağır preeklampsi	22	3.3
Preeklampsi	18	2.7
Intra uterin mort fetus	17	2.6
Fetal distres	13	2
IUGR	5	0.7
Decolman plasenta	2	0.3
Fetal anomali	1	0.1
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	1	0.1
Toplam	649	100

Tablo 4.4. Erken doğum nedeni ile yenidoğan ilk bir saat arasındaki ilişki

ERKEN DOĞUM NEDENİ	Bebek anneye verildi n%	YD gözleme alındı n%	YD-YB'a alındı n%	Entübe edilip yd-yb'a alındı n%	Anne karnında ex n%	Doğduktan sonra ex n%	PM-RDS ön tanısıyla yd-yb'a alındı n%	Toplam
PPROM	48 (%23.8)	29 (%22.8)	49 (%29.6)	8 (%17.3)	0 (%0)	11 (34.3)	11 (%18.3)	154
Preterm eylem	65 (%32.3)	37 (%29.1)	39 (%23.6)	7 (%15.2)	0 (%0)	8 (%25)	9 (%15)	165
Ağır preeklempsi + hellp	26 (%12.9)	28 (%22)	31 (%18.7)	15 (%32.6)	1 (%5.5)	0 (%0)	13 (%21.6)	114
Pl.previa	33 (%16.4)	9 (%7)	3 (%18)	2 (%4.3)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%16.6)	57
Fetal distres	4 (%1.9)	1 (%0.7)	1 (%0.6)	3 (%6.5)	0 (%0)	2 (%6.2)	2 (%3.3)	13
IUMF	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	17 (%94.4)	0 (%0)	0 (%0)	17
Ağır preeklempsi	3 (%1.4)	6 (%4.7)	7 (54.2)	2 (%4.3)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%6.6)	22
Fetal anomali	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0.6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1
Anhidroamnios	15 (%7.4)	14 (%11)	28 (%16.9)	7 (%15.2)	0 (%0)	11 (%34.3)	5 (%8.3)	80
IUGR	0 (%0)	1 (%0.7)	4 (%2.4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5
Preeklempsi	7 (%3.4)	2 (%1.5)	2 (%1.2)	2 (%4.3)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%8.3)	18
Dekolman plasenta	1 (%0.4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.6)	2
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	1 (%0.4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1
Toplam	201	127	165	46	18	32	60	649

Hastaların 470'i (%72.4) sezeryan, 107'si (%16.4) spontan vaginal doğum, 72'si (%11) indüksiyonla vaginal doğum yaptırılmıştır.

Sezeryan endikasyonları şu şekilde idi:Eski sezeryan 105 (%16.2), çoğul gebelik 25 (%3.9), pl.previa 66 (%10.2), ağır preeklampsi 16 (%2.5), ağır preeklampsi + hellp 50 (%7.7), ilerlemeyen travay 14 (%2.2), mal prezentasyon 71 (%10.9), decolman plasenta 9 (%1.4), kötü bishop 4 (%0.6), fetal anomali 5 (%0.8), fetal distress 68 (%10.5), maternal kısa boy 1 (%0.2), ıvf gbeelik 9 (%1.4), anhidroamnios 7 (%1.1), prematürite 6 (%0.9), kord prolapsusu 1 (%0.2), eklampsi 15 (%2.3), gebeliğin akut yağlı karaciğeri 1 (%0.2) (Tablo 4.5).

Doğum yapan hastaların 11'inde (%1.6) mekonyum mevcuttu. Bunların 3'ü (%27.2) pprom, 3'ü (%27.2) ağır preeklampsi + hellp, 2'si (%18.1) pretem eylem, 2'si (%18.1) anhidroamnios, 1'i (%9) ağır preeklampsi grubundaydı.

Tablo 4.5. Sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	N	%
Eski sezaryen	105	16.2
Çoğul gebelik	25	3.9
Pl.previa	66	10.2
Ağır preeklampsi	16	2.5
Ağır preekelempsi + hellp	50	7.7
İlerlemeyen travay	14	2.2
Mal prezantasyon	71	10.9
Decolman plasenta	9	1.4
Kötü bishop	4	0.6
Fetal anomali	5	0.8
Fetal distress	68	10.5
Maternal kısa boy	1	0.2
Ivf gebelik	9	1.4
Anhidroamnios	7	1.1
Prematürite	6	0.9
Kord prolapsusu	1	0.2
Eklampsi	15	2.3
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	1	0.2
Toplam	470	100

İkiz gebeliklerin usg –doppler usg’lerine bakıldığı zaman, ikiz gebelerin tümünde end diastol mevcuttu.31 (%4,7) ikiz gebenin 21’inde (%67.7) usg normal idi. 5’inde (%16.1) anhidroamnios, 2’inde (%6.4) , polihidroamnios, ııgr ve oligo + ııgr 1 (%3.2) vakada mevcuttu. Birinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında, 0-3 arası 139 bebek (%21.4), 4-7 Apgar arası 457 bebek (%70.4), 8-10 arası 53 bebek (%8) doğmuştur. Beşinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında 0-3 Apgarlı 63 bebek (%9.7), 4-7 Apgarlı 301 bebek (%46.4), 8-10 Apgarlı 285 bebek (%43.9) mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Prematüre yenidoğanların APGAR skorları

	APGAR SKORU			TOPLAM
	0-3	4-7	8-10	
1.Dakika	139 (%21.4)	457 (%70.4)	53 (%8)	649
5.Dakika	63 (%9.7)	301(%46.4)	285 (%43.9)	649

Doğum ağırlıklarına göre bebeklerin dağılımına bakıldığında: Doğum anında 91 bebek (%14) 1000 gramdan küçük, 133 bebek (%20.4) 1000-1499 g, 167 bebek (%25.7) 1500-1999 g, 154 bebek (%23.7) 2000-2499 g ve 104 bebek (%16) $\geq$ 2500 g idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları

DOĞUM AĞIRLIĞI	N	%
<1000 g	91	14
1000-1499 g	133	20.4
1500-1999 g	167	25.7
2000-2499 g	154	23.7
>2500 g	104	16
Toplam	649	100

Doğum haftasıyla doğum kilosu arasındaki ilişkiye bakıldığında:24hf-28+6 hf arasında 1000 g'dan küçük 82 bebek,40 bebek 1000 g- 1499 g arasında, 3 bebek 1500 g- 1999 g arasında idi. 29 hf-33+6 hf arasında ise, 9 bebek 1000 g'dan küçük 89 bebek 1000 g-1499 g arasında, 133 bebek 1500 g-1999 g arasında ,43 bebek 2000 g-2499 g arasında, 9 bebek ise 2500 g 'dan büyüktü. 34 haftadan büyük bebeklerde ise; 4 bebek 1000 g-1499 g arasında, 31 bebek 1500 g-1999 g arasında, 111 bebek 2000 g-2499 g arasında, 95 bebek ise 2500 g'dan büyük doğdu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları ve doğum haftalarının karşılaştırılması

DOĞUM AĞIRLIĞI	24hf-28+6 hf	29hf-33+6 h	>34 hf	Toplam
<1000 g	82	9	0	91
1000-1499 g	40	89	4	133
1500-1999 g	3	133	31	167
2000-2499 g	0	43	111	154
>2500 g	0	9	95	104
Toplam	125	283	241	649

Doğum gebelik haftası ile yeni doğan ilk bir saatlik durumunu karşılaştırdığımız zaman; 24-28+6 hf arasında doğan 125 bebekten 56 bebek yd-yb'a alındı,25 bebek entübe edildi, 19 bebek doğduktan sonra ex oldu,18 bebek PM-RDS ön tanısıyla yd-yb'a yatırıldı. 29-33+6 hf arasında doğan 283 bebekten 89 bebek yd-yb'a yatırıldı,18 bebek entübe edildi, 11 bebek doğduktan sonra ex oldu, 40 bebek PM- RDS ön tanısıyla yd-yb' yatırıldı. 34 haftadan büyük doğan 241 bebekten 20 bebek yd-yb'a yatırıldı,3 bebek entübe edildi, 2 bebek doğduktan sonra ex oldu, 2 bebek PM-RDS ön tanısıyla yd-yb' yatırıldı (Tablo 4.9). 24-28+6 hafta ve 29-33+6 haftalarda yenidoğan yoğun bakıma alınan hastalar ile alınmayan hastalar arasında anlamlı fark izlendi($p<0,000$).

Tablo 4.9. Prematüre yenidoğanların doğum haftaları ile yeni doğan ilk bir saatinin karşılaştırılması

YENİ DOĞAN AKİBETİ	24-28+6 hf %	29-33+6 hf %	>34 hf %	Toplam	P değeri
Bebek anneye verildi	0 (%0)	42 (%14.5)	159 (%65.9)	201	P<0.000
Yeni doğan gözleme alındı	3 (%2.4)	74 (%25.6)	50 (%20.7)	127	P<0.000
Yeni doğan yoğun bakıma alındı	56 (%44.8)	89 (%30.7)	20 (%8.2)	165	P<0.000
Entübe edildi	25 (%20)	18 (%6.2)	3 (%1.2)	46	P<0.000
Anne karnında ex	4 (%3.2)	9 (%3.1)	5 (%2)	18	P<0.000
Doğduktan sonra ex	19 (%15.2)	11 (%3.8)	2 (%0.8)	32	P<0.000
PM-RDS ön tanısıyla yeni doğan yoğun bakıma alındı	18 (%14.4)	40 (%13.8)	2 (%0.8)	60	P<0.000
Toplam	125	283	241	649	

Preterm doğan bebeklerin doğum haftalarıyla doğum şekilleri karşılaştırıldığında şu sonuçlara elde edildi;24-28+6 hf arasında doğan 125 (%19.2) bebekten 74(%59.2) bebek sezeryanla,31 (%24.8) bebek spontan vaginal doğum (svd) ile, 20 (%16) bebek indüksiyonla vaginal doğum (ivd) ile doğurtulmuştur. 29-33+6 hf arasında doğan 283 (%43.6) bebekten 216'sı (%76.3) sezeryanla, 42'si (%14.8) svd ile, 25'i ise ivd ile doğurtulmuştur. 34 haftadan büyük doğan 241 (%37.1) bebekten 180'i (%74.6) sezeryanla, 34'ü (%14.1) svd ile, 27'si (%11.2) ise ivd ile doğurtulmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Prematüre yenidoğanların doğum haftaları ile doğum şekillerinin karşılaştırılması

Doğum gebelik hafatısı	Sezeryan %	Spontan vaginal doğum %	İndüksiyonla vaginal doğum %	Toplam
24-28+6 hf	74 (%59.2)	31 (%24.8)	20 (%16)	125
29-33+6 hf	216 (%76.3)	42 (%14.8)	25 (%8.8)	283
>34 hf	180 (%74.6)	34 (%14.1)	27 (%11.2)	241
Toplam	470 (%72.4)	107 (%16.4)	72 (%11)	649

Preterm eylem + EMR ile yalnızca EMR olan hastaların doğum şekillerini karşılaştırdığımız zaman şu sonuçlar elde edildi. Preterm eylem + EMR olan 285 (%43.9) doğumun 172'si (%60) sezeryan ile, 63'ü (%22.1) svd ile, 50'si (%17.5) ivd ile gerçekleşmiştir. Yalnızca EMR olan 37 (%5.7) hastanın 25'i (%67.5) sezeryanla, 5'i (%13.5) svd ile, 7'si (%18.9) ise ivd ile doğurtulmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Preterm eylem + EMR ile yalnızca EMR olan preterm doğumların doğum şekillerinin karşılaştırılması

DOĞUM ŞEKLİ	PPROM %	EMR %	TOPLAM
Sezeryan	172 (%60)	25 (%67.5)	197
Spontan vaginal doğum	63 (%22.1)	5 (%13.5)	68
İndüksiyonla vaginal doğum	50 (%17.5)	7 (%18.9)	57
Toplam	285	37	322

PPROM olup hastaneye başvuran hastaların 78'i (%27,3) 24-28+6 hafta arasında, 118'i (%41.4) 29-33+6 hafta arasında, 89'u (%31.2) ise 34-36+6 hafta arasındaydı. Sadece EMR olup hastaneye başvuran hastaların 12'si (%32.4) 24-28+6 hafta arasında, 16'sı (%43.2) 29-33+6 hafta arasında, 9'u (%24.3) ise 34-36+6 hafta arasındaydı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. PPRM-ilk başvuru gebelik haftası

PPROM					
		24-28+6	29-33+6	34-36+6	TOPLAM
	var	78 (%27.3)	118 (%41.4)	89 (%31.2)	285
	yok	44 (%13.4)	155 (%47.4)	128 (%39.1)	327
		12	16	9	
	EMR	(%32.4)	(%43.2)	(%24.3)	37
Total		134	289	226	649

PPROM (pretem eylem+emr) ve emr hastalarının servikal açıklıklarına baktığımızda pprom olan 285 (%43.9) hastanın 218'inin(%87) 0-2 cm arasında servikal açıklığı mevcut,31'inin (%10.9) 3-4 cm arasında servikal açıklığı mevcut, 6'nın (%2.1) 5cm ve üzerinde servikal açıklığı mevcuttu. EMR olan 37 (%5.7) hastanın 34'ü (%91.9) 0-2 cm, 3'ü (%8.1) 3-4 cm arasında servikal açıklığı vardı(Tablo 4.13). PPRM olan ve olmayanların 0-2 cm servikal açıklıkları arasında fark izlenmedi. PPRM olan ve olmayanların 3-4 cm servikal açıklıkları arasında fark izlenmedi. EMR olan ve olmayanların 0-2 cm servikal açıklıkları arasında fark izlenmedi. EMR olan ve olmayanların 3-4 cm servikal açıklıkları arasında fark izlenmedi.

Tablo 4.13. Pprom-servikal açıklık karşılaştırılması

			0-2 cm	3-4 cm	5 ve sonrası	Total
pprom	var		248	31	6	285
			87,0%	10,9%	2,1%	100,0%
	yok		284	28	14	326
			87,1%	8,6%	4,3%	100,0%
	EMR		34	3	0	37
			91,9%	8,1%	,0%	100,0%
Total			566	62	19	648
			87,3%	9,6%	2,9%	100,0%

Erken doğum nedeni ile antenatal kalış süreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Erken doğum nedeni ile postnatal kalış süreleri arasında anlamlı fark izlendi($p<0.000$) (Tablo 4.14-15).

Tablo 4.14. Erken doğum nedeni ile antenatal kalış süresi karşılaştırılması

Erkendoğm nedeni				
		5 günden az	5 gün ve sonrası	Total
	pprom	140	14	154
	preterm eylem	155	8	163
	ağır pe + hellp	113	1	114
	pl previa	47	10	57
	fetal disteres	13	0	13
	ıumf	17	0	17
	ağır pe	22	0	22
	fetal anomali	1	0	1
	anhidroamnios	74	5	79
	ıugr	5	0	5
	preeklampsia	18	0	18
	gebeliğin akut yaağlı kc	1	0	1
	decolman plasenta	2	0	2
Total		608	37	647

Tablo 4.15. Erken doğum nedeni ile postnatal kalış süresi karşılaştırılması

		Total		
		5 günden az	5 günden fazla	
erkendoğumnedeni	pprom	151	2	153
	preterm eylem	157	4	161
	ağır pe + hellp	90	22	112
	pl previa	52	4	56
	fetal disteres	11	2	13
	ıumf	15	2	17
	ağır pe	19	3	22
	fetal anomali	1	0	1
	anhidroamnios	73	6	80
	ıugr	5	0	5
	preeklampsia	18	0	18
	gebeliğin akut yaağlı kc	1	0	1
	decolman plasenta	2	0	2
	14,00	1	0	1
Total		596	45	642

Hipertansiyonu olan hastaların doğum şekilleri şu şekilde idi; sezeryanla doğum yaptırılan 162 (%24.9) hastanın 29'u (%17.) preeklmps,16'sı (%9.8) Ağır preeklmps, 114'ü (%70.3) ağır preeklmps + hellp, 2'si (%1.2) kronik hipertansiyon, 1'i (%0.6) eklmps idi. Spontan vaginal doğum yaptırılan 13 (%2) hastanın 6'sı (%46.1) preeklmps, 6'sı (%46.1) ağır preeklmps + hellp, 1'i (%7.6) ise ağır preeklmps idi. indüksiyonla vaginal doğum yaptırılan 14 (%2.1) hastanın 9'u (%64.2) ağır preeklmps + hellp, 4'ü (%28.5) preeklmps, 1'i (%7.1) ise eklmps hastasıydı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hipertansiyonu olan hastaların doğum şekillerinin karşılaştırılması

HİPERTANSİYON	Sezeryan %	Svd %	İvd %	Toplam
Preeklampsi	29 (%17)	6 (%46.1)	4 (%28.5)	39
Ağır preeklampsi	16 (%9.8)	1 (%7.6)	0 (%0)	17
Ağır preeklampsi + hellp	114 (%70.3)	6 (%46.1)	9 (%64.2)	129
Kr.hipertansiyon	2 (%1.2)	0 (%0)	0 (%0)	2
Eklampsi	1 (%0.6)	0 (%0)	1 (%7.1)	2
Toplam	162	13	14	189

Preeklampsi nedeniyle sezeryana alınan hastaların 9'u eski sezeryan,1'i çoğul gebelik, 10'u fetal distres 1'i decolman plasenta, 2'si ağır preeklampsiye döndüğünden sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi olan hastaların 3'ü eski sezeryan, 9'u ağır preeklampsi, 4'ü fetal distres endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi + hellp olan hastaların 15'i eski sezeryan, 49'u ağır preeklampsi + hellp, 18'i fetal distres, 15' sonradan eklampsiye döndüğünden eklampsi endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Kr. hipertansiyonu olan hastaların 1'i pl.previa, 1'i makat geliş endikasyonu ile sezeryana alınmıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hipertansiyonu olan hastaların sezeryan endikasyonları

Sezeryan endikasyonu	Preeklampsi	Ağır preeklampsi	Ağır preeklampsi + hellp	Kr hipertansiyon	Eklampsi	Toplam
Eski sezeryan	9	3	15	0	0	27
Çoğul gebelik	1	0	2	0	0	3
Pl.previa	0	0	2	1	1	4
Ağır preeklampsi	2	9	4	0	0	15
Ağır preeklampsi + hellp	0	0	49	0	0	49
İlerlemeyen travay	0	0	0	0	0	0
Mal prezantayon	6	0	9	1	1	17
Decolman plasenta	1	0	1	0	0	2
Kötü bishop	0	0	0	0	0	0
Fetal anomali	0	0	0	0	0	0
Fetal distres	10	4	18	0	0	32
Maternal kısa boy	0	0	0	0	0	0
Ivf gebelik	0	0	0	0	0	0
Anhidroamnios	0	0	0	0	0	0
Prematürite	0	0	0	0	0	0
Kord prolapsusu	0	0	0	0	0	0
Eklampsi	0	0	15	0	0	15
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	0	0	0	0	0	0
Toplam	29	16	115	2	2	164

Hipertansiyonu olan gebelerin bebeklerinin doğum kiloları şu şekilde karşımıza çıktı: 1000 g'dan az olan 17 bebeğin 12'si ağır preeklampsi + hellp hastasıydı, 1000-1499 g arasında olan 52 bebeğin 35'i ağır preeklampsi + hellp, 12'si preeklampsi, 5'i ise ağır preeklampsi anne bebeğiydi. 1500-1999 g arasında olan 65 hastanın 49'u ağır preeklampsi + hellp anne bebeğiydi. 2000-2499 g arasında olan 41 bebeğin 24'ü ağır preeklampsi + hellp, 13'ü preeklampsi anne bebeğiydi. 2500 g'dan fazla doğan 16 bebeğin 9'u ağır preeklampsi + hellp, 5'i preeklampsi anne bebeğiydi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hipertansiyon – doğum kilosu

DOĞUM KİLOSU	Preeklampsi	Ağır preeklampsi	Ağır preeklampsi + hellp	Kr.HT	Eklampsi	Toplam
<1000 g	2 (%11.7)	2 (%11.7)	12 (%70.5)	0 (%0)	1 (%5.8)	17 (%100)
1000-1499 g	12 (%23)	5 (%9.6)	35 (%67.3)	0 (%0)	0 (%0)	52 (%100)
1500-1999 g	7 (%10.9)	7 (%10.9)	49 (%76.5)	0 (%0)	1 (%1.5)	64 (%100)
2000-2499 g	13 (%32.5)	1 (%2.5)	24 (%60)	2 (%5)	0 (%0)	40 (%100)
>2500 g	5 (%12.5)	2 (%5.0)	9 (%22.5)	0 (%0)	0 (%0)	16 (%40)
Toplam	39	17	129	2	2	189

Diabetik anne hasta sayımız 37 (%5.7) idi. Bunların 28'i (%75.6) gestasyonel diabet (GDM), 9'u (%24.3) ise pregestasyonel diabet idi. Gestasyonel diabet hastalarının 20'si sezeryanla, 3'ü svd ile, 5'i ise ivd ile doğurtulmuştur. Pregestasyonel diabet hastalarının 8'i sezeryanla 1'i ise ivd ile doğurtulmuştur (Tablo 4.19). Sezeryanla doğurtulan GDM hastalarının 9'u eski sezeryan, 5'i mal prezentasyon, 4'ü fetal distres, 1'er tanede pl.previa,ağır preeklampsi + hellp ve ıvıf gebelik endikasyonu ile sezeryana alındı. Pregestasyonel diabetik hastaların 4'ü fetal distres, 1'er tanede mal prezentasyon, pl.previa, eski sezeryan ve fetal anomali endikasyonu ile sezeryana alındı (Tablo 4.120).

Tablo 4.19. Diabetik hasta-doğum şekli

DİABET	Sezeryan	SVD	İVD	Toplam
Gestasyonel diabet	20 (%71.5)	3 (%10.7)	5 (%17.8)	28
Tip 2 diabet	8 (%88.8)	0 (%0)	1 (%11.1)	9
Toplam	28	3	6	37

(SVD: Spontal vajinal doğum

İVD: İndüksiyonla vajinal doğum)

Tablo 4.20. Diabetik hasta –sezeryan endikasyonları

Sezeryan endikasyonu	Gestasyonel diabet	Tip 2 diabet
Eski sezeryan	9 (%32.1)	1 (%12.5)
Pl.previa	1 (%3.5)	1 (%12.5)
Ağır preeklampsi + hellp	1 (%3.5)	0 (%0)
Mal prezantayon	5 (%17.5)	1 (%12.5)
Fetal anomali	0 (%0)	1 (%12.5)
Fetal distres	4 (%14.2)	4 (%50)
Ivf gebelik	1 (%3.5)	0 (%0)
Toplam	28 (%100)	8 (%100)

Mekonyum görülen erken doğum nedenlerine baktığımızda 3'ü (%27.2) PPRM, 3'ü (%27.2) ağır preeklampsi + hellp, 2'si (%18.1) preterm eylem, 2'si (%18.1) anhidroamnios, 1'i (%9) ağır preeklampsi hasta grubundaydı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Erken doğum nedeni - mekonyum varlığı

ERKEN DOĞUM NEDENİ		Mekonyum		Total
		yok	var	
	pprom	151	3 (%27.2)	154
	preterm eylem	163	2 (%18.1)	165
	ağır pe + hellp	111	3 (%27.2)	114
	pl previa	57	0 (%0)	57
	fetal disteres	13	0 (%0)	13
			0	
	ıumf	17	(%0)	17
	ağır pe	21	1 (%9)	22
	fetal anomali	1	0 (%0)	1
	anhidroamnios	78	2 (%18.1)	80
	ıugr	5	0 (%0)	5
	preeklempsia	18	0 (%0)	18
	gebeliğin akut yaağlı kc	1	0 (%0)	1
	decolman plasenta	2	0 (%0)	2
Total		638	11 (%100)	649

Doğum haftası ile sezeryan endikasyonlarını karşılaştırdığımız zaman 24-28+6 hafta arasında olan sezeryanların 21'i (%28.3) malprezantasyon, 18'i (%24.3) eski sezeryandı. 29-33+6 arasında doğan hastaların 44'ü (%20.2) eski sezeryan, 38'i (%17.5) fetal distres, 33'ü (%15.2) ağır preeklempsi+hellp, 29'u ise (%13.3) malprezantasyondur. 34-36+6 hafta arasında sezeryan olan hastaların 43'ü (%23.6) eski sezeryan, 39'u (%21.4) plasenta previa, 27'si (%14.8) fetal distres, 21'i ise

(%11.5) malprezantasyondur (Tablo 4.22). Sezeryana alınan hastaların sezeryan endikasyonları arasında ileri derecede anlamlı fark izlendi ($P<0.000$)

Tablo 4.22. Gebelik haftası –sezeryan endikasyonu

Sezeryan endikasyonu	24-28+6 hf %	29-33+6 hf %	34-36+6 hf %	Toplam
ESKİ SEZERYAN	18 (%24.3)	44 (%20.2)	43 (%23.6)	105
ÇOĞUL GEBELİK	7 (%9.4)	11 (%5)	7 (%3.8)	25
PL.PREVİA	4 (%5.4)	23 (%10.5)	39 (%21.4)	66
AĞIR PREEKLEMPSİ	3 (%4)	6 (%2.7)	7 (%3.8)	16
AĞIR PREEKLEMPSİ+ HELLP	7 (%9.4)	33 (%15.2)	10 (%5.4)	50
İLERLEMİYEN TRAVAY	0 (%0)	6 (%2.7)	8 (%4.3)	14
MALPREZANTASYON	21 (%28.3)	29 (%13.3)	21 (%11.5)	71
DEKOLMAN PL.	1 (%1.3)	4 (%1.8)	4 (%2.1)	9
KÖTÜ BİSHOP	1 (%1.3)	3 (%1.3)	0 (%0)	4
FETAL ANOMALİ	0 (%0)	2 (%0.9)	3 (%1.6)	5
FETAL DİSTRES	3 (%4)	38 (%17.5)	27 (%14.8)	68
MATERNAL KISA BOY	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0.5)	1
IVF	0 (%0)	3 (%1.3)	6 (%3.2)	9
ANHİDROAMNİOS	2 (%2.7)	5 (%2.3)	0 (%0)	7
PREMATÜRİTE	4 (%5.4)	1 (%0.4)	1 (%0.5)	6
KORD PROLAPSUSU	1 (%1.3)	0 (%0)	0 (%0)	1
EKLEMPSİ	2 (%2.7)	9 (%4.1)	4 (%2.1)	15
GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0.5)	1
TOPLAM	74 (%100)	217 (%100)	182 (%100)	473

Hipertansif olmayan 458 hastadan 307'si (%67) sezeryanla, 94'ü spontan vajinal doğum (%20.5), 57'si (%12.4) indüksiyonla vajinal doğum yaptı (Tablo 4.20). Hipertansiyonu olan(preeklempsi,ağır preeklempsi,ağır preeklempsi + hellp, kr.hipertansyon,eklempsi) hastaların 163'ü (%85.3) sezeryanla doğum, 13'ü (%6.8)

spontan vaginal doğum, 15'i (%7.8) indüksiyonla vaginal doğum yaptırılmıştır(tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hipertansiyon –Hipertansiyonon olmayan hastaların doğum şeklinin karşılaştırılması

HİPERTANSİYON			doğumşekli			Total
			sezeryan	svd	ivd	
	Ht yok		307	94	57	458
		67,0%	20,5%	12,4%	100,0%	
	Preeklampsi		29	6	4	39
		74,4%	15,4%	10,3%	100,0%	
	Ağır preeklampsi		16	1	0	17
		94,1%	5,9%	,0%	100,0%	
	Ağır preeklampsi+hellp		114	6	9	129
		88,4%	4,7%	7,0%	100,0%	
	Kr ht		2	0	0	2
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	Eklampsia		1	0	1	2
		50,0%	,0%	50,0%	100,0%	
Total			470	107	72	649
			470,0	107,0	72,0	649,0
			72,4%	16,5%	11,1%	100,0%

Hipertansiyonu olmayıp sezeryan olan 310 hastanın 78'i (%25.1) eski sezeryan, 63'ü (%20.3) pl. previa, 55'i (%17.7) malprezantasyon, 35'i (%11.2) fetral distres, 22'si (%7) çoğul gebelik, 9'u (%2.9) ivf, 7'si (%2.2) dekolman plasenta, 7'si (%2.2) anhidroamnios, 6'sı (%1.9) prematürite, 5'i (%1.6) fetal anomali nedeniyle sezeryana alınmıştır. Preeklampsi olup sezeryan yapılan 29 hastanın 10'u (%34.4) fetal distres, 9'u (%31) eski sectio, 6'sı (%20) malprezantasyon, çoğul gebelik,

dekolman plasenta ve preeklampsi nedeniyle 1'er hasta sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi olup sezeryana alınan hastaların 9'u (%56.2) ağır preeklampsi nedeniyle, 4'ü (%25) fetal distres, 3'ü (%18.7) eski sezeryan endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi + hellp olup sezeryana alınan 115 hastanın 49'u (%42.6) ağır preeklampsi+hellp nedeniyle, 18'i (%15.6) fetal distres nedeniyle, 15'i (%13) eski sectio, 15'i (%13) eklampsiye döndüğü için, 9'u malprezantasyon, 4'ü ağır preeklampsi, 2'si (%3.4) çoğul gebelik, 2'si (%3.4) pl.previa ve 1'i (%0.8) dekolman plasenta nedeniyle sezeryana alınmıştır. Kronik hipertansiyon olup sezeryana alınan 2 hastadan 1'i makat geliş 1'i pl.previa nedeniyle sezeryana alınmıştır(Tablo 4.24).hipertansiyonu olan ve olmayanların sezeryan endikasyonları arasında ileri derecede anlamlı fark izlendi ($P<0.000$).

Tablo 4.24. Hipertansiyon olan gebelerle- ht olmayan gebelerin sezeryan endikasyonları

Sezeryan endikasyonu	Ht yok	Preeklampsi	Ağır preeklampsi	Ağır preeklampsi+hellp	Kr hipertansiyon	Eklampsi	Toplam
Normal doğum	150 %84.7	10 %5.7	1 %0.6	14 %8	0 %0	1 %0.6	176 %100
Eski sezeryan	78 %74.3	9 %8.6	3 %2.9	15 %14.3	0 %0	0 %0	105 %100
Çoğul gebelik	22 %88	1 %4	0 %0	2 %8	0 %0	0 %0	25 %100
Pl. previa	63 %95.5	0 %0	0 %0	2 %3	1 %1.5	0 %0	66 %100
Ağır preeklampsi	0 %0	2 %12.5	9 %56.3	4 %25	0 %0	1 %6.3	16 %100
Ağır preeklampsi+hellp	1 %2	0 %0	0 %0	49 %98	0 %0	0 %0	50 %100
İlerlemeyen travay	14 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	14 %100
Malprezantasyon	55 %77.5	6 %8.5	0 %0	9 %12.7	1 %1.4	0 %0	71 %100
Dekolman plasenta	7 %77.8	1 %11.1	0 %0	1 %11.1	0 %0	0 %0	9 %100
Kötü bishop	4 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	4 %100
Fetal anomali	5 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	100 %100
Fetal distres	36 %52.9	10 %14.7	4 %5.9	18 %26.5	0 %0	0 %0	68 %100
Maternal kısa boy	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
Ivf	9 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	9 %100
Anhidroamnios	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	7 %100
Prematüre	6 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	6 %100
Kord prolapsusu	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
Eklampsi	0 %0	0 %0	0 %0	15 %100	0 %0	0 %0	15 %100
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
Toplam	460 %70.8	39 %6	17 %2.6	129 %19.9	2 %0.3	2 %0.3	649 %100

Hipertansif olmayan gebeliklerle, hipertansif olanlarda doğum kilosu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$).Hipertansif olan anne bebeklerinden 77 bebek (%30.6) 1000 gramdan küçük, 52 bebek (%20.7) 1000-1499 g, 65 bebek (%25.8) 1500-1999

g, 41 bebek (%16.3) 2000-2499 g ve 16 bebek (%3) ≥ 2500 g idi. Hipertansif olmayan anne bebeklerinde ise; 14 bebek (%3.5) 1000 gramdan küçük, 81 bebek (%20.3) 1000-1499 g, 102 bebek (%25.6) 1500-1999 g, 113 bebek (%28.3) 2000 2499 g ve 88 bebek (%22.1) ≥ 2500 g idi(Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hipertansiyon- doğumkilosu karşılaştırılması

Hipertansiyon	Doğum kilosu						Toplam
	1000 grdan az	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500 ve sonrası	Toplam	Ortalama
hipertansiyon yok	74	81	102	113	88	460	458,0
	16,2%	17,7%	22,3%	24,7%	9,2%	%100	100,0%
preeklampsi	2	12	7	13	5	39	39,0
	5,1%	30,8%	17,9%	33,3%	12,8%	%100	100,0%
ağır preeklampsi	2	5	7	1	2	17	17,0
	11,8%	29,4%	41,2%	5,9%	11,8%	%100	100,0%
ağır preeklampsi+hellp	12	35	49	24	9	129	129,0
	9,3%	27,1%	38,0%	18,6%	7,0%	%100	100,0%
kronik hipertansiyon	0	0	0	2	0	2	2,0
	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	%100	100,0%
eklempsia	1	0	1	0	0	2	2,0
	50,0%	,0%	50,0%	,0%	,0%	%100	100,0%
Total	91	133	167	154	104	649	649,0
	14,0%	20,5%	25,7%	23,7%	16,0%	%100	100,0%

PPROM, yada EMR olan yada olmayan hastaları karşılaştırdığımızda pprom olan 285 hastanın 172'si (%60.4) sezeryanla, 63'ü (%22.1) svd ile, 50'si ise (%17.5) ivd ile doğurtulmuştur. Sadece EMR olan 37 hastanın 25'i (%67.6) sezeryanla, 5'i (%13.5) svd ile, 7'si ise (%18.9) ivd ile doğurtulmuştur. Pprom yada EMR olmayan 327 hastanın 273'ü (%83.5) sezeryanla, 39'u (%11.9) svd ile, 15'i ise

(%4.6) ivd ile doğurtulmuştur(Tablo 4.26). PPRom olup sezeryan yapılan 173 hastanın 52'si (%30) eski sezeryan, 45'i (%26) malprezantasyon, 23'ü (%13.2) fetal distres, 12'si (%6.9) ilerlemeyen travay, 11'i (%6.3) çoğul gebelik, 5'i (%2.8) anhidroamnios, 4'er tane (%2.3) pl.previa,dekolman plasenta, kötü bishop, ve ıvf nedeniyle , 3'ü (%1.7) fetal anomali, 2'si (%1.1) prematüre 1'er tanede (%0.5) ağır preeklampsi,ağır preeklampsi+hellp, maternal kısa boy ve kord prolapsusu nedeniyle sezeryana alınmıştır. EMR olup sezeryan yapılan 25 hastanın 9'u (%36) eski sezeryan, 4'ü (%16) malprezantasyon, 3'ü (%12) fetal distres,2'si (%8) anhidroamnios, 3'ü (%12) prematürite, 1'er tanede (%4) ilerlemeyen travay, fetal anomali, ıvf gebelik nedeniyle sezeryana alınmıştır. PPRom yada EMR olmayıp sezeryan olan 275 hastanın 62'si(%22.5) pl.previa, 49'u (%17.8) ağır preeklampsi+hellp, 44'ü (%16) eski sectio, 42'si (%15.2) fetal distres, 22'si (%8) malprezantasyon, 15'i (%5.4) eklampsi, 15'i (%5.4) ağır preeklampsi, 13'ü (%4.7) çoğul gebelik, 5'i (%1.8) dekolman plasenta, 4'ü (%1.4) ıvf, 1'er tanede (%0.3) ilerlemeyen trvay, fetal anomali, prematürite ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri nedeniyle sezeryana alınmıştır(Tablo.4.27). Gruplar arasında doğum şekilleri ve endikasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.000).

Tablo 4.26. pprom - doğumşekli karşılaştırılması

			doğumşekli			Total
			sezeryan	svd	ivd	
pprom	var		172	63	50	285
		60,4%	22,1%	17,5%	100,0%	
	yok		273	39	15	327
		83,5%	11,9%	4,6%	100,0%	
	EMR		25	5	7	37
		67,6%	13,5%	18,9%	100,0%	
Total			470	107	72	649
		72,4%	16,5%	11,1%	100,0%	

Tablo 4.27. Sezeryanendikasyonu - pprom-emr- pprom ve emr olmayanlar

		pprom			Total
		var	yok	EMR	
sezeryanendikasyonu	normal doğum	112	52	12	176
		63,6%	29,5%	6,8%	100,0%
	eski sezeryan	52	44	9	105
		49,5%	41,9%	8,6%	100,0%
	çoğul gebelik	11	13	1	25
		44,0%	52,0%	4,0%	100,0%
	pl previa	4	62	0	66
		6,1%	93,9%	,0%	100,0%
	şiddetli pe	1	15	0	16
		6,3%	93,8%	,0%	100,0%
	ağır preeklampsi+hellp	1	49	0	50
		2,0%	98,0%	,0%	100,0%
	ilerlemeyen travay	12	1	1	14
		85,7%	7,1%	7,1%	100,0%
	makat geliş	45	22	4	71
		63,4%	31,0%	5,6%	100,0%
	dekolman plasenta	4	5	0	9
		44,4%	55,6%	,0%	100,0%
	kötü bishop	4	0	0	4
		100,0%	,0%	,0%	100,0%
	fetal anomali	3	1	1	5
		60,0%	20,0%	20,0%	100,0%
	fetal dstres	23	42	3	68
		33,8%	61,8%	4,4%	100,0%

	maternal kısa boy	1	0	0	1
		100,0%	,0%	,0%	100,0%
	ıvf	4	4	1	9
		44,4%	44,4%	11,1%	100,0%
	anhidroamnios	5	0	2	7
		71,4%	,0%	28,6%	100,0%
	prematüre	2	1	3	6
		33,3%	16,7%	50,0%	100,0%
	kord prolapsusu	1	0	0	1
		100,0%	,0%	,0%	100,0%
	eklempsi	0	15	0	15
		,0%	100,0%	,0%	100,0%
	gebeliğin akut yağlı kc	0	1	0	1
		,0%	100,0%	,0%	100,0%
	Total	285	327	37	649
		43,9%	50,4%	5,7%	100,0%

Diabetik hastalar değerlendirildiği zaman diabetik olan hastalarla olmayan hastaların erken doğum nedenleri arasında fark bulunamadı. Diabetik olmayan 612 hastadan 442'si (%72.2) sezeryan, 104'ü (%17) spontan vajinal doğum, 66'sı (%10.8) indüksiyonla vajinal doğum yaptı. Gestasyonel diabeti olan 28 hastadan 20'si (%71.4) sezeryan, 3'ü (%10.7) spontan vaginal doğum, 5'i (%17.9) indüksiyonla vaginal doğum yapmıştır. Pregestasyonel diabeti olan 9 hastadan 8'i (%88.9) sezeryan, 1'i (%11.1) indüksiyonla vaginal doğum yapmıştır(Tablo4.28).diabetik olmayıp sezeryan olan 444 hastanın 95'i (%21.3) eski sezeryan, 65'i (%14.6) malprezantasyon, 64'ü (%14.4) pl.previa, 60'ı (%13.5) fetal distress, 49'u (%11) ağır preeklampsi+hellp, 25'i (%5.6) çoğul gebelik, 16'sı (%3.6) ağır preeklampsi, 15'i (%3.3) eklempsi, 14'ü (%3.1) ilerlemeyen travay, 9'u (%2) dekolman plasenta, 8'i (%1.8) ıvf, 7'si (%1.5) anhidroamnios, 6'sı (%1.3) prematürite, 4'ü

(%0.9) kötü bishop, 4'ü (%0.9) fetal anomali, 1'er tanede (%0.2) maternal kısıboy, kord prolapsusu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri nedeniyle sezeryana alınmıştır. Gestasyonel diabeti olup sezeryan olan 21 hastanın 9'u (%42.8) eski sezeryan, 5'i (%23.8) malprezantasyon, 4'ü (%19) fetal distres, 1'er tanede (%4.7) pl.previa, ağır preeklampsi+hellp ve ıvf gebelik nedeniyle sezeryana alınmıştır. Pregestasyonel diabeti olup sezeryan olan 8 hastanın 4'ü (%50) fetal distres, 1'er tanede (%12.5) eski sezeryan, pl.previa, malprezantasyon ve fetal anomali nedeniyle sezeryana alınmıştır (Tablo.4.29). Doğum şekilleri ve endikasyonları açısından gruplar arasında fark yoktu. Diabet olanlarla olmayanların yenidoğan yoğun bakıma yatışları arasında anlamlı fark izlendi.

Tablo 4.28. Diabet - doğum şekli karşılaştırılması

			doğumşekli			Total
			sezeryan	svd	ivd	
diabet	diabet yok		442	104	66	612
			72,2%	17,0%	10,8%	100,0%
	gdm		20	3	5	28
			71,4%	10,7%	17,9%	100,0%
	tip 2 dm		8	0	1	9
			88,9%	,0%	11,1%	100,0%
Total			470	107	72	649
			72,4%	16,5%	11,1%	100,0%

Tablo 4.29. Sezeryanendikasyonu - diabet karşılaştırılması

		diabet			Total	
		diabet yok	gdm	tip 2 dm		
sezeryanendikasyonu	normal doğum	168	7	1	176	
		95,5%	4,0%	,6%	100,0%	
	eski sezeryan	95	9	1	105	
		90,5%	8,6%	1,0%	100,0%	
	çoğul gebelik	25	0	0	25	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	pl previa	64	1	1	66	
		97,0%	1,5%	1,5%	100,0%	
	şiddetli pe	16	0	0	16	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	ağır preeklampsi+hellp	49	1	0	50	
		98,0%	2,0%	,0%	100,0%	
	ilerlemeyen travay	14	0	0	14	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	makat geliş	65	5	1	71	
		91,5%	7,0%	1,4%	100,0%	
	dekolman plasenta	9	0	0		9
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	kötü bishop	4	0	0	4	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	fetal anomali	4	0	1	5	
		80,0%	,0%	20,0%	100,0%	
	fetal dstres	60	4	4	68	
		88,2%	5,9%	5,9%	100,0%	
	maternal kısa boy	1	0	0	1	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	ivf	8	1	0	9	
		88,9%	11,1%	,0%	100,0%	
	anhidroamnios	7	0	0	7	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	prematüre	6	0	0	6	
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	kord prolapsusu	1	0	0	1	
						0
		100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	eklampsisi	15	0	0	15	
						0
100,0%		,0%	,0%	100,0%		
gebeliğin akut yağlı kc	1	0	0	1		
	100,0%	,0%	,0%	100,0%		
Total		612	28	9	649	
		94,3%	4,3%	1,4%	100,0%	

Tablo 4.30. Diabet-yenidoğan akibeti ilk bir saat karşılaştırılması

Yenidoğan akibeti	Diabet yok	Gestasyonel diabet	Pregestasyonel diabet	toplam
Bebek anneye verildi	182	17	2	201
Yenidoğan gözleme alındı	120	5	2	127
Yenidoğan yoğun bakıma alındı	163	0	2	165
Entübe edilip yd yb'a alındı	43	2	1	46
Anne karnında ex	16	2	0	18
Doğduktan sonra ex	30	0	2	32
Pm-rds ön tanısıyla yd yb'a alındı	58	2	0	60
Total	612	28	9	649

Dibetik olan(tip2+gdm) 37 hastanın(%6) ultrason bilgilerine baktığımızda 17'si (%51.3) normal usg, 7'si (%18.9) oligohidroamnios, 7'si (%18.9) anhidroamnios, 3'ü(%8.1) polihidroamnios, 1'i (%2.7) ruğr idi(Tablo4.31).diabet olanlarla olmayanlar arasında polihidroamnios açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.31. Diabet - usg karşılaştırılması

		usg						Total
		normal	oligo	poli	ruğr	anhidroamnios	OLİGO+IUGR	
diabet	diabet yok	303	109	19	29	124	28	612
	gdm	16	6	1	1	4	0	28
	tip 2 dm	3	1	2	0	3	0	9
Total		322	116	22	30	131	28	649

Hipertansiyonu olan 191 (%29.4) hastanın ultrason bilgiler baktığımızda (Tablo 4.32-33) 126'sı (%65.9) normal usg, 26'sı (%13.6) oligohidroamnios, 18'i (%9.4) ruğr, 12'si (%6.2) anhidroamnios, 8'i (%4.1) oligo + ruğr, 1'i(%0.5)

polihidroamnios, mevcuttu. Hipertansiyonu olan ve olmayanların doppler usg'lerine bakıldığında enddiastollerinin olmayanlar açısından anlamlı fark izlendi ($p<0.000$). Hipertansiyonu olanlar ve olmayanların oligohidroamnios açısından anlamlı fark izlendi ($p<0.000$). Hipertansiyonu olanlar ve olmayanların iugr açısından anlamlı fark izlendi ($p<0.000$).

Tablo 4.32. Hipertansiyon - usg karşılaştırılması

Hipertansiyon		usg						Total
		normal	oligo	poli	iugr	anhidroamni os	OLİGO+I UGR	
	ht yok	198	90	21	12	119	20	460
	preeklampsi	17	7	1	3	7	4	39
	ağır preeklampsi	11	3	0	1	2	0	17
	ağır preeklampsi+hellp	93	16	0	14	2	4	129
	kr ht	1	0	0	0	1	0	2
	eklempsia	2	0	0	0	0	0	2
Total		322	116	22	30	131	28	649

Tablo 4.33. Hipertansiyon - dopler karşılaştırılması

Hipertansiyon		dopler			Total
		ed yok	ed var	ıumf	
	ht yok	21	432	7	460
	preeklampsi	6	33	0	39
	ağır preeklampsi	6	11	0	17
	ağır preeklampsi+hellp	16	103	10	129
	kr ht	0	2	0	2
	eklempsia	1	0	1	2
Total		50	581	18	649

Hipertansiyonu olan gebelerin doğum gebelik haftalarına baktığımızda hipertansiyonu olan 189 (%29.19 hastanın 19'u (%10) 24-28+6 haftalar arası,

106'sı (%56) 29-33+6 haftalar arasında, 64'ü (%33.8) ise 34-36+6 haftalar arasında doğum yapmıştır(Tablo 4.34). Hipertansiyonu olanla olmayanların doğum gebelik haftası açısından 24-28+6 hafta arasında anlamlı fark izlendi($p<0.000$). Hipertansiyonu olanla olmayanların doğum gebelik haftası açısından 29-33+6 hafta arasında anlamlı fark izlendi($p<0.000$). Hipertansiyonu olanla olmayanların doğum gebelik haftası açısından 34-36+6 hafta arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.34. Hipertansiyon - doğumgebehafta karşılaştırılması

Hipertansiyon		doğumgebehaft			Total
		24-28+6	29-33+6	34-36+6	
	hipertansiyon yok	106	176	178	460
		23,2%	38,3%	38,5%	100,0%
	preeklampsi	1	18	20	39
		2,6%	46,2%	51,3%	100,0%
	ağır preeklampsi	2	10	5	17
		11,8%	58,8%	29,4%	100,0%
	ağır preeklampsi+hellp	15	75	39	129
		11,6%	58,1%	30,2%	100,0%
	kronik hipertansiyon	0	2	0	2
		,0%	100,0%	,0%	100,0%
	eklempsia	1	1	0	2
		50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	Total	125	282	242	649
		19,3%	43,6%	37,1%	100,0%

Antenatal steroid verilip yenidoğan ilk bir saatinin akibetine baktığımızda 369 (%56.8) bebeğe antenatal steroid verilmiş(tek doz+ iki doz). Steroid verilen hastaların 74'ü (%20) bebek anneye verilmiş, 71'i (%19.2) yenidoğan gözleme alınmış, 126'sı (%34.1) yenidoğan yoğun bakıma alınmış, 31'i (%8.4) entübe edilip yenidoğan yoğun bakıma alınmış, 22'si (%5.4) doğduktan sonra ex olmuş, 45'i (%12.1) prematür-respiratuvar distres sendromu (pm-rds) ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakıma yatırılmış(Tablo.4.35). Steroid verilenlerle verilmeyenler arasında yenidoğan yoğun bakıma yatış arasında anlamlı fark izlendi($p<0.000$). Steroid

verilenlerle verilmeyenler arasında entübe edilip yenidoğan yoğun bakıma yatış arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.35. Yenidoğan akibeti - antenatalsteroid karşılaştırılması

Yeniddoğan akibeti	antenatalsteroid			Total	
	yapılmadı	2 doz yapıldı	tek doz yapıldı		
bebek anneye verildi	127	66	8	201	
	63,20%	32,80%	4,00%	100,00%	
yd gözleme alındı	56	63	8	127	
	44,10%	49,60%	6,30%	100,00%	
yd yb alındı	39	115	11	165	
	23,60%	69,70%	6,70%	100,00%	
entübe edilip yd yb alındı	15	28	3	46	
	32,60%	60,90%	6,50%	100,00%	
anne karnında ex	18	0	0	18	
	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	
doğduktan sonra ex	10	22	0	32	
	31,30%	68,80%	0,00%	100,00%	
pm-rds ön tanısıyla yd yb alındı	15	43	2	60	
	25,00%	71,70%	3,30%	100,00%	
Total		280	337	32	649
		43,10%	51,90%	4,90%	100,00%

Doğum kilosu ile yenidoğan ilk bir saatinin akibeti incelendiğinde <1000gr olan 91 (%14) bebeğin 1'i yd gözleme, 37'si yd yb'a, 21'i entübe edilip yd yb'a, 4'ü anne karnında ex, 16'sı doğduktan sonra ex, 12'si pm-rds ön tanısıyla yd yb'a yatırıldı. 1000-1499 gr olan 133 (%20.4) bebeğin 11'i yd gözleme, 68'i yd yb'a, 13'ü entübe edilip yd yb'a, 4'ü anne karnında ex, 6'sı doğduktan sonra ex, 31'i pm-rds ön tanısıyla yd yb'a yatırıldı. 1500-1999gr olan 167 (%25.7) bebeğin 19'u anneye verildi, 60'ı yd gözleme, 50'si yd yb'a, 9'u entübe edilip yd yb'a, 6'sı anne karnında ex, 6'sı doğduktan sonra ex, 17'si pm-rds ön tanısıyla yd yb'a yatırıldı. 2000-2499gr olan 154 (%23.7) bebeğin 102'si anneye verildi, 40'ı yd gözleme, 8'i yd yb'a, 2'si

entübe edilip yd yb'a, 1'i anne karnında ex, 1'i doğduktan sonra ex oldu. >2500grolan 104 (%16) bebeğin 80'i anneye verildi, 15'i yd gözleme, 2'si yd yb'a, 1'i entübe edilip yd yb'a, 3'ü anne karnında ex, 3'ü doğduktan sonra ex oldu (Tablo 4.36). Doğum kilosu ile yenidoğan yoğun bakıma yatırılma tüm hastalar ile yatırılmayan hastalar arasında 1499 gr'a kadar ileri derecede anlamlı fark izlendi($p<0.000$). Doğum kilosu ile yenidoğan yoğun bakıma yatırılma tüm hastalar ile yatırılmayan hastalar arasında 1500gr'dan sonra anlamlı fark izlenmedi. Doğum kilosu artıka yenidoğan yoğunbakıma yatırılma ihtimali azalmaktadır.

Tablo 4.36. Doğum kilosu - yenidoğan akibeti karşılaştırılması

Yenidoğan akibeti	<1000gr	1000-1499gr	1500-1999gr	2000-2499gr	>2500gr	toplam
Bebek anneye verildi	0	0	19	102	80	201
Yd gözlem	1	11	60	40	15	127
Yd yb	37	68	50	8	2	165
Entübe sonrası yd yb	21	13	9	2	1	46
Anne karnında ex	4	4	6	1	3	18
Doğduktan sonra ex	16	6	6	1	3	32
Pm-rds ön tanısıylayd yb	12	31	17	0	0	60
Toplam	91	133	167	154	104	649

5. TARTIŞMA

Bebek morbidite ve mortalitesinin ana nedeni olan preterm doğumlar gelişmiş ülkelerde tüm doğumların %6-7'sini meydana getirir (202). Yeni doğan dönemindeki yoğun bakım imkanlarının gelişmesi ile, yenidoğan bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasıyla beraber, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir (203). Çalışmamızda preterm doğum oranı %11.56 olarak bulunmuştur ve literatüre yakın bulunmuştur. Üniversitemiz bölge hastanesi olduğundan beklenenden yüksek beklenmekteydi. Ancak bazı olgular hariç bırakıldığından böyle bir sonuç çıktığı düşünülmekte.

Preterm doğumların %70-80'i spontan preterm doğumdur. Bütün preterm doğumların %40-50'sinin nedeni preterm eylem, %20-30'unun nedeni preterm prematür membran rüptürüdür. Preterm doğumun geri kalan %20-30'luk bölümünün nedeni ise maternal-fetal problemler nedeniyle yapılan girişimlerdir. Çalışmamızda preterm doğumların (%25.4) preterm eylem, (%23.7) pprom(preterm eylem + erken membran rüptürü) nedeni olmuştur. Erken doğumların %50.9'u isematernal-fetal problemler nedeniyle (ağır preeklampsi + hellp (%17.5), anhidroamnios (%12.3), plasenta previa (%8.7), ağır preeklampsi (%3.3), preeklampsi (%2.7), intra uterin mort fetus (%2.6), fetal distres (%2), intra uterin gelişme geriliği (%0.7), decolman plasenta (%0.3), fetal anomali (%0.1), gebeliğin akut yağlı karaciğeri (%0.1)) nedeniyle gerçekleşmiştir. Spontan preterm doğum dışı nedenlerin literatürle kıyaslandığında daha yüksek saptanmasının nedeni hastanemizin tersiyer merkez olmasına, hastaların sosyoekonomik düzeylerinin ve antenatal bakım imkanlarının düşüklüğüne bağlanmıştır. Preterm doğum oranı üniversitemiz üçüncü basamak olduğundan yüksek bekleniyordu. Ancak çalışma dışı bıraktığımız olgulardan dolayı literatürle uyumlu görülmüştür.

Prematüriteye bağlı komplikasyonlar, term bebeklere göre Preterm bebeklerde daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açar. Komplikasyon riski immatürite artışı ile artar. Prematüriteye bağlı komplikasyonlar neonatal dönemdeki kısa dönem (respiratuar ve kardiovasküler komplikasyonlar gibi) ve sonrasında uzun dönem (nörolojik gelişimle ilgili problemler) komplikasyonları olarak ayrılır (204). Kısa dönemde görülen komplikasyonları uzun dönem komplikasyonlarında da artışa neden olur.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network tarafından yayınlanan raporda 1997-2002 arasında doğan çok düşük ağırlıklı bebeklerde görülen komplikasyonlar ve sıklıkları şöyle:

Respiratuar distres (%44), tedaviye ihtiyaç duyulan patent duktus arteriosus (%29), bronkopulmoner displazi (%22), geç başlangıçlı sepsis (%22), grade III ve IV intraventriküler kanama (%12), nekrotizan enterokolit (%7), periventriküler lökomalazi (%5) (205). Bizim çalışmamızda sadece hastaların ilk bir saatlik değerlendirilmesi yapıldığı için böyle bir veri elimizde mevcut değil.

NICHD Neonatal Research Network merkezlerinde 1995-1996 arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerden endotrakeal entübasyona ihtiyac %60, resüstasyon %7 'sine uygulanmıştır (206). Daha küçük olan bebekler daha deprese idiler ve daha çok girişim ihtiyaçları vardı. 501-750 gram arasında doğan bebeklerin %27'sinde, 1251-1500 gram arasındaki bebeklerin %3'ünde 5. dakika APGAR skoru ≤ 3 idi. Bizim çalışmamızda da 46 bebek (%7) doğum sonrası entübe edildi, 32 bebek (%4.9) doğduktan sonra resusitasyon ihtiyacı olup resusitasyona cevap vermeyip ex oldu, 18 bebek(%2.7) anne karnında ex oldu, 165 bebek (%25.4) yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oldu, 60 bebek (%9.2) pm-rds ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oldu.

Anatomik ve fonksiyonel immatürite bağlı yenidoğan döneminde komplikasyonlar prematür bebeklerde daha fazladır. Doğum haftası ve doğum kilosu azaldıkça komplikasyon riski artmaktadır (205).

Prematür bebeklerde mortalite hızları gestasyonel yaş ile doğum kilosuna bağlıdır ve her ikisindeki düşüş sürvide azalmaya neden olur. Örneğin, 1000 gramın altında doğan bebekler Amerika'daki doğumların sadece %0.8'i iken, 2005'teki bebek ölümlerinin %55'i bu grupta idi (191).

Çalışmamızda da, 649 bebeğin ilk bir saatlik değerlendirilmesine baktığımızda doğumda gestasyonel yaş azaldıkça mortalite oranlarının belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Çalışmamızda, mortalite bilgilerine ulaşılan bebeklerin mortalite oranı (%7.6). Anne karnında ölen 18 bebeğin 4'ü (%22.2) 24-28+6 hafta arasında, 9'u (%50) 29- 33+6 hafta arasında, 5'i %(27.7) 34-36+6 hafta arasındaydı. Doğduktan sonra ölen 32 Bebeğin 19'u (%59.3) 24-28+6 hafta arasında, 11'i (%34.3) 29-33+6 hafta arasında, 2'si (%6.2) ise 34-36+6 hafta arasındaydı.

Field ve arkadaşlarının yaptığı, 2000-2005 yılları arasında doğmuş 497 preterm bebeğin değerlendirildiği çalışmada, sağ olarak taburcu olma oranları 22.hafta, 23-24 hafta arası, 24-25 hafta arası, 25 hafta ve üzerinde doğumlar için sırasıyla %0, %18, %41 ve %63 idi (207). 25 hafta ve daha küçük doğan bebeklerde mortalite oranı yaklaşık %50 ile en yükseğe de (198,208), yenidoğan bakımındaki ilerlemelerle 24-26 hafta arası bebeklerin yaşam süreleri artmıştır (197,198).1995-2002 yılları arasında National Center for Health Statistics tarafından term bebeklerle geç preterm bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Her iki grupta da 1995'ten 2002'ye kadar olan dönemde mortalite azalmıştır. Çalışma süresince, geç preterm bebeklerde mortalite hızı term bebeklerden 3 kat daha fazla bulunmuştur.

- Yaşamın ilk haftasında mortalite oranı geç preterm bebeklerde term bebeklerden 6 kat daha fazladır (1000 canlı doğumda 2.8'e 0.5).

- Yaşamın ilk yılında her iki grup için de asıl ölüm nedeni konjenital anomaliler, ani bebek ölüm sendromu, dolaşım sistemi bozuklukları, intrauterin hipoksi ve doğum asfiksisi.

- Yaşamın ilk yılında geç preterm bebeklerde konjenital anomaliler (1000 canlı doğumda 332'ye 71), neonatal sepsis (1000 canlı doğumda 11.2'ye 2.6), plasenta, kord ve membranlara bağlı komplikasyonlar (1000 canlı doğumda 10.4'e 2.4) term bebeklerden 4 kat daha fazla görülmektedir (200).

Utah'da 1999'la 2004 yılları arasında doğum ve ölüm bilgilerinin derlendiği bir çalışmada, term bebeklere göre geç preterm bebeklerde mortalite 5-10 kat daha fazla bulunmuştur (210). Geç preterm bebeklerdeki ölümlerinin esas nedeni ölümlerin %60'ına neden olan doğumsal defektlerken, diğer nedenler, ani bebek ölüm sendromu, asfiksi ve immatürite idi.

Teksa's'ta tek merkezden yapılan bir çalışmada 1988-2005 yılları arasındaki tüm canlı doğumların karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 240958 doğumun %9'u geç preterm doğumdu ve 34,35 ve 36. haftalarda 1000 canlı doğumda mortalite oranları sırasıyla 1.1, 1.5 ve 0.5 idi. 39. haftada ise oran % 0.2 idi (211).

Bir yaşımdan sonra da termlerle kıyaslandığında prematür bebeklerin artmış mortalite riskleri devam etmektedir. Norveç'te, 1967-1988 arasında doğmuş ve

2002'ye kadar izlenen 1 milyondan fazla kişiyle yapılan çalışmada, prematür doğanlarda (tüm grubun %5.2'si) çocuklukları boyunca term doğanlara göre artmış ölüm riski olduğu gösterilmiştir (211).

Aşırı prematür bebeklerde gestasyonel yaşın yanında, gebeliğin çoğul-tekil olması, antenatal steroid uygulaması, doğum kilosuna ve cinsiyette sürvi üzerine etkilidir. Çoklu regresyon analizleri, artan gestasyonel yaşla beraber belirli bir gestasyonel haftada doğum ağırlığındaki 100 g artış, antenatal steroid kullanımı, dişi cinsiyet ve tekil doğumun sürvide iyileşme sağladığını göstermiştir. Bader ve ark. İsrail'de 1995-2006 yılları arasında 23-26 hafta arasında doğmuş olan 3768 bebekte yaptığı çalışmada da gestasyonel yaş, antenatal steroid tedavisi, cinsiyet, doğum ağırlığı ve çoğul gebelik gibi faktörler değerlendirilerek mortalite oranlarının tahmin edilebileceğini göstermiştir (212).

Sibai ve ark. yaptığı çalışmada, preeklampitik gebelerde 37 hafta altı doğum sıklığı %5-17, 34 hafta altı preterm doğum sıklığı %1-5, fetal gelişme geriliği %2-14, ablasio plasenta sıklığı %0.3-0.5, perinatal ölüm sıklığı %0-0.8 olarak gösterilmiştir (213).

Hafif gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin gebelik sonuçları genel olarak iyidir. Gelişme geriliği sıklığı, ablasio plasenta, preterm doğum, ortalama doğum ağırlıkları ve perinatal ölüm oranları genel popülasyonla aynıdır. Ancak ciddi gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde fetal ve maternal mortalite ve morbidite artmıştır. Bu gruptaki hastalarda, genel popülasyona göre, SGA bebek ve ablasio plasenta, preterm doğum riski anlamlı derecede artmıştır ve ağır preeklampitik gebeliklerle benzer orandadır.

Buchbinder ve ark. yaptığı çalışmada, ciddi gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerle (grup 1), normotansif olan veya hafif hipertansiyon/hafif preeklampsi gelişen (grup2) gebeler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak grup 1'de 35 hafta altı doğum oranını %25, grup 2'de ise %8.4-9.7 bulunmuş. SGA fetus grup 1'de %20.8 iken, grup 2'de %6.5 ve %4.8 olarak bulunmuştur (214).

Preeklampitik gebelerde doğum şekli olarak sezaryen ancak obstetrik bir endikasyon varlığında önerilmektedir(215). Çalışmamızda da, hipertansif olan 189 hastadan 13'ü (%6.8) spontan vajinal doğum, 162'si sezaryen (%85.7), 14'ü de indüksiyonla vajinal doğum (%7.4) yapmıştır. Preeklampsi nedeniyle sezaryana

alınan hastaların 9'u eski sezeryan, 1'i çoğul gebelik, 10'u fetal distres 1'i decolman plasenta, 2'si ağır preeklampsiye döndüğünden sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi olan hastaların 3'ü eski sezeryan, 9'u ağır preeklampsi, 4'ü fetal distres endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Ağır preeklampsi + hellp olan hastaların 15'i eski sezeryan, 49'u ağır preeklampsi + hellp, 18'i fetal distres, 15'i sonradan eklampsiye döndüğünden eklampsi endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Kr. hipertansiyonu olan hastaların 1'i pl.previa, 1'i makat geliş endikasyonu ile sezeryana alınmıştır. Çalışmamızda preeklampsi hastalarından sezeryana alınan hastaların büyük çoğunluğu obstetrik nedenlere bağlı olarak (eski sezeryan, fetal distres, decolman plasenta, çoğul gebelik gibi) alındı. İndüksiyon öncesi serviksi olgunlaştırıcı ajanların kullanımı önerilmektedir ancak uzun süreli indüksiyonlardan kaçınılmalıdır (215). Çalışmamızda da, bu gruptaki 1 hastaya (%2) şiddetli preeklampsi nedeni ile indüksiyonla vajinal doğum yaptırılmıştır.

Abbade ve ark. (217) HELLP ile komplike gebeliklerde sezaryenle doğum hızını %90.2, De-Gracia ve ark.(218) preeklampsi, eklampsi ve HELLP ile komplike gebeliklerde sezaryenle doğum hızını %71, Onuh ve Aisen (219) ise eklamptik gebelerde sezaryenle doğum hızını %58.5 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda preeklampsi, eklampsi ve HELLP ile komplik gebeliklerde sezaryenle doğum hızı %85.7 olup literatürle uyumlu görülmüştür.

Alexander ve arkadaşlarının (278 bebek), Alanis ve arkadaşlarının (491 bebek), şiddetli preeklampsi nedeni ile doğum indüksiyonu ile veya programlı sezaryen ile doğmuş tekil, canlı doğan, prematür bebekte yaptıkları retrospektif çalışmalarda indüksiyonun RDS, intraventriküler kanama, nöbet, sepsis, ölüm gibi ciddi neonatal komplikasyonlara neden olmadığını göstermişlerdir (220,221).

Otuziki hafta ve üzerinde eylem indüksiyonu sonrası vajinal doğum oranı %60'tan fazladır ancak 28 hafta ve altında bu oran bebek kalp trasesindeki bozulmalardan ve serviksin dilate olamamasından dolayı %0-32 değerlerine düşmektedir (216, 221, 222). Bu nedenle Alanis ve ark. ile Sibai ve ark. Yaptıkları çalışmalarda 28-30 hafta altındaki şiddetli preeklamptik vakalarda özellikle de

Bishop uygunsuzluğu varsa doğum şekli olarak sezaryen önermektedirler (221, 223). Bizim çalışmamızda 29 haftanın altında sezeryan oranı %59.2 olmuştur. Literatürle uyumsuz gibi görülsede indüksiyonla vaginal doğum oranı %16 civarında

olmuştur. Sonuçların bu şekilde olması spontan eyleme girip vaginal doğum yapan hasta oranımızın %25 civarında olması ve indüklenen hastaların genelde yaşam beklentisi az olup aile tarafından normal doğum istenen hastalar olmuştur.

Hauth ve ark. 319 preeklampitik ve 3229 benzer fakat gebelik boyunca tansiyonları normal seyreden ilk doğumlarını yapmış olan olguların gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada preeklampitik gebeliklerdeki major sonuçlar; eylem indüksiyonu ve sezaryen hızında, preterm doğumda, fetal gelişme geriliğinde ve yenidoğanda solunum sıkıntısında artış, maternal böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma olarak bulunmuştur. fakat fetal veya neonatal ölüm hızında bir artış saptanamamıştır. Maternal ve neonatal morbidite en fazla ikinci trimester ağır preeklampsisi olan gebeliklerde gözlenmiştir (224).

Odendaal ve Sibai'nin yaptıkları çalışmalarda, ekspektan tedavi uygulanan ve agresif tedavi uygulanan ciddi preeklampsili kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, agresif tedavi uygulananlarda doğum haftasının (31 haftaya karşılık 33 hafta) ve doğum kilosunun daha küçük olduğu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının daha çok olduğu (%100'e karşılık %76) ve yenidoğan dönemine ait komplikasyonların daha çok olduğu gösterilmiştir (225,226).

Daha önce preeklampsinin akciğer olgunlaşmasını hızlandığı düşünülmüşse de, Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada hyalin membran hastalığının preeklampitik kadınların bebeklerinde artmış olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı akciğer maturasyonu sağlamak için 34 haftanın altındaki preeklampitik gebelere preterm oranı bu grupta yüksek olduğundan antenatal glukokortikoid yapılmalıdır (227).

Kronik plasental hipoperfüzyonun sonucu oligohidramnios ve fetal gelişme geriliğidir. Ağır ve erken başlangıçlı preeklampsiler tansiyonu normal olan gebeliklerle kıyaslandığında ciddi düşük doğum ağırlığı saptanmaktadır (228). Xiong ve ark. ve Rasmussen ve ark. yaptıkları çalışmalarda geç başlangıçlı preeklampsilerde ortalama doğum ağırlığından daha yüksek doğum ağırlığı olabileceği gösterilmiştir. Sebebinin kardiyak output ve kan basıncındaki artışa bağlı olarak artmış plasental perfüzyon olabileceği düşünülmüştür (229-231).

Decolman plasenta, hafif preeklampside nadir (<%1) görülen bir durumdur fakat ağır preeklampsisi olgularında %3 oranında bildirilmiştir (231).

Çalışmamızdaki 9 decolman plasenta olgusunun 1'i HELLP+ağır preeklampsi, 1'i Preklampsi olgusunda gelişmişti. Çalışmamızda ağır preeklampsi olgularında decolman plasenta oranı %1.35 olarak bulunmuştur. Literatüre göre daha az bir oran bulunmuştur. Buda tutulan kayıtların yetersiz olmasına bağlanmıştır.

Persson ve ark. İsveç'te 1991-2003 yılları arasında, 5089 tip 1 diabetes ve 1.2 milyon genel obstetrik popülasyonunda yaptığı çalışmada, diabetik grupta kötü obstetrik sonuçlar şöyle (1991-1997 arasında pregestasyonel diabetesler tip 1-tip 2 olarak sınıflandırılmadığından, diabet grubunda az sayıda tip 2 diabetes hastası vardır): Sezaryen doğum (%46'ya karşılık %12), LGA bebek (%31'e karşılık %3.6), 4500 g ve üzerinde doğum ağırlığı (%12.6'ya karşılık % 3.9), 5000 g ve üzerinde doğum ağırlığı (%2.7'ye karşılık %0.5), omuz distosisi (%13.7'ye karşılık %0.2), hafif preeklampsi (%9.7'ye karşılık %2), ağır preeklampsi (%4.3'e karşılık %0.8), 37 haftadan küçük preterm doğum (%21'e karşılık %5.1), 32 haftadan küçük preterm doğum (%2.3'e karşılık %0.7), RDS (%1'e karşılık %0.2), ölü doğum (%1.5'e karşılık %0.3), perinatal mortalite (%20'ye karşılık %4.8) neonatal ölüm (%7'ye karşılık %2.2) (232). Çalışmamızda diabetiklerde sezeryan oranı (%75), hafif preeklampsi oranı (%13), ölü doğum oranı (%5.4) literatüre göre daha yüksek çıkmıştır. Buda çalışmadaki diabet hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Yine çalışmamızda, diabet olanlarla olmayanların yenidoğan yoğun bakıma yatışları arasında anlamlı fark izlendi. Sibai ve ark. yaptığı çalışmada pregestasyonel diabetes mellitus hastalığı olan kadınlarda hem endikasyonlu (%22'ye karşılık %3) hem de spontan preterm doğum (%16'ya karşılık %11) daha sık görülmüştür (233). Endikasyonlu preterm doğumların artış sebepleri; makrozomi, nefropatide kötüleşme, preeklampsi, geç fetal ölüme neden olan kötü glisemik kontrol olarak bildirilmiş, spontan preterm doğumların nedeni ise tam olarak açıklanamamıştır. Kötü glisemik kontrolü gebeliklerde, bebeklerde hyalin membran hastalığı riski artmıştır. Çalışmamızda diabetik preterm doğumlarla diabetik olmayanlar arasında doğum şekilleri ve endikasyonları açısından gruplar arasında fark yoktu. Bu her iki grup içinde sezeryan açısından benzer obstetrik endikasyonların olması ve sezeryan oranının yüksek olmasına normal doğum açısından benzer obstetrik endikasyonlar olduğundan fark izlenememiştir.

Gestasyonel diabeti olan 28 hastadan 20'si (%71.4) sezeryan, 3'ü (%10.7) spontan vaginal doğum, 5'i (%17.9) indüksiyonla vaginal doğum yapmıştır. pregestasyonel diabeti olan 9 hastadan 8'i (%88.9) sezeryan, 1'i (%11.1) indüksiyonla vaginal doğum yapmıştır. Gestasyonel diabeti olup sezeryan olan 21 hastanın 9'u (%42.8) eski sezeryan, 5'i (%23.8) malprezantasyon, 4'ü (%19) fetal distres, 1'er tanede (%4.7) pl. previa, ağır preeklampsi+hellp ve ıvf gebelik nedeniyle sezeryana alınmıştır. Pregestasyonel diabeti olup sezeryan olan 8 hastanın 4'ü (%50) fetal distres, 1er tanede (%12.5) eski sezeryan, pl. previa, malprezantasyon ve fetal anomali nedeniyle sezeryana alınmıştır.

Sibai ve Mc. Elvy'nin yaptığı çalışmalarda geç fetal ölüm oranlarının azalmış olduğu gösterilmiş ve bu iyi glisemik kontrol sağlanmasına ve obstetrik ve neonatal bakımdaki iyileşmeye bağlanmıştır (240,241). Optimal glisemik kontrol sağlanan gebelerde ölü doğum oranı diyabetik olmayan gebe popülasyonuna benzerdir (234-236). Weintrob N. ve ark. yaptığı çalışmada, diyabetik anne bebeklerindeki konjenital anomaliler perinatal ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır (237). Diyabetik gebelerde daha sık görülen preeklampsi de iatrojenik preterm doğuma neden olabilecek bir faktör olarak bildirilmiştir (238). Bizim çalışmamızda diyabetik annelerde preeklampsi yaklaşık %13 civarında görülmüştür. Ancak iatrojenik preterm doğuma neden olan sadece 1 (%2.7) hastada görülen ağır preeklampsiye bağlı sezeryan doğum olmuştur. Buda diyabet hasta sayısı az olmasına rağmen literatürle uyumludur.

Diyabetik anne bebekleri eylem sırasında fetal kalp atım anormallikleri ve düşük Apgar skorları ve intrauterin ölümü kapsayan intrauterin ve perinatal asfiksi riskine sahiptirler. Mimouni ve ark. yaptığı bir çalışmada 162 diyabetik kadının 27'sinde perinatal asfiksi gerçekleşti (239). Perinatal asfiksi ile eylemde hiperglisemi, prematürite ve nefropati arasında bağlantı olduğu gösterildi. İntrauterin gelişme geriliği özellikle de vaskülopati ile komplike diyabeti olan gebelerde görülebilir. Diyabetik gebeliklerle birlikte görülen konjenital anomaliler ve diyabetik gebeliklerde sık görülen bir komplikasyon olan preeklampsi de gelişme geriliğinde artışa neden olabilir. Sıkı glukoz kontrolü makrozomi gelişimini önlese de aşırı agresif kontrol de gelişme geriliğine sebep olabilir. Combs tarafından yayınlanan bir seride, postprandial glukoz değeri 130 mg/dl altında olan diyabetik gebelerin

bebeklerinde, bu değeri üzerinde glukoz konsantrasyonu olanlardan daha fazla SGA fetus olduğu gösterildi (240).

Robert yaptığı çalışmada RDS'nin, her gestasyonel yaşta, diabetik gebe bebeklerinde normal bebeklerden özellikle 38.5 haftanın altında daha sık görüldüğünü göstermiştir (241). Bourbon ve Smith'in yaptığı çalışmalarda bunun mekanizmasının hiperinsülinemiye bağlı gecikmiş surfaktan sentez maturasyonu olabileceği belirtilmiştir (242,243).

Hadi yaptığı çalışmada, PPRom olan gebeliklerde (%2-44) ablasyo plasentanin normal gebe (%0.4-1.3) popülasyonuna göre artmış olduğunu bulmuştur(244). Bizim çalışmamızda pprom olan olgularda ablaysa plasenta oranı (4/285) (%1.4) olmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran normal popülasyondan fazla ancak literatürle uyumlu olabilecek düzeyde de çıkmamıştır. Buda tutulan verilerin yetersiz olmasına bağlanmıştır. Moretti ve ark. yaptığı, 16-26 haftalar arasında 118 PPRom gelişen gebede yapılan çalışmada, doğan 124 bebekte perinatal mortalite oranı %67.2 (17 ölü doğum, 67 neonatal ölüm) bulunmuştur (245).

Dowd ve ark. yaptığı, 26 hafta altında PPRom gelişmiş 71 tekil gebelikte yaptığı çalışmada perinatal mortalite oranı %66.2 (ölü doğum %26.7, neonatal ölüm %39.4) olarak rapor edilmiştir (246).

PPROM sonucu fetal ölümün değerlendirildiği, 1439 gebenin dahil edildiği 17 çalışma sonucu, bulunan ortalama risk %9.8 olarak bildirilmiştir (244,245,246-257).

PPROM olan gebeliklerde intrauterin fetal ölüm ile gebelik yaşı arasında ters ilişki bulunmaktadır (254, 261). Major ve ark. yaptığı çalışmada, 20 hafta öncesi, 24 hafta öncesi ve 25 haftadan sonra PPRom gelişen olgularda fetal ölüm oranı sırasıyla %33, %20 ve % 0 olarak bulunmuştur (259).

Yapılan çalışmalarda PPRom'larda intrauterin fetal ölüm sebebi genelde, enfeksiyon, kord prolapsusu veya decolman plasenta olarak bildirilmiştir (252,259).

EMR'li anne bebeklerinde sezaryen doğum, bebek kalp atım bozukluklarına yol açan oligohidramnios ve koryoamnionit nedeniyle daha fazladır. Sezaryen ayrıca, erken gebelik haftasında malprezentasyon nedeniyle de bu grupta daha fazladır.

Çalışmamızda pprom olan 285 hastanın 172'si (%60.4) sezeryanla, 63'ü (%22.1) SVD ile, 50'si ise (%17.5) İVD ile doğurtulmuştur. Sadece EMR olan 37

hastanın 25'i (%67.6) sezeryanla, 5'i (%13.5) SVD ile, 7'si ise (%18.9) İVD ile doğurtulmuştur. PPRom olup sezeryan yapılan 173 hastanın 52'si (%30) eski sezeryan, 45'i (%26) malprezantasyon, 23'ü (%13.2) fetal distres, 12'si (%6.9) ilerlemeyen travay, 11'i (%6.3) çoğul gebelik, 5'i (%2.8) anhidroamnios, 4'er tane (%2.3) pl.previa, dekolman plasenta, kötü bishop, ve ıvf nedeniyle, 3'ü (%1.7) fetal anomali, 2'si (%1.1) prematüre 1'er tanede (%0.5) ağır preeklampsi, ağır preeklampsi+hellp, maternal kısa boy ve kord prolapsusu nedeniyle sezeryana alınmıştır.

EMR olup sezeryan yapılan 25 hastanın 9'u (%36) eski sezeryan, 4'ü (%16) malprezantasyon, 3'ü (%12) fetal distres, 2'si (%8) anhidroamnios, 3'ü (%12) prematürite, 1'er tanede (%4) ilerlemeyen travay, fetal anomali, ıvf gebelik nedeniyle sezeryana alınmıştır. Çalışmamız EMR'li hastalarda sezeryan oranının fazla olmasıyla ilgili olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Zeitlin ve ark. yaptığı çalışmada, 28-31 haftalar arasında sezaryen ile doğmuş bebeklerde mortalite ve morbidite araştırılmış ve sezaryen ile doğumla mortalite morbidite arasında bağlantı bulunamamıştır. Ciddi gelişme geriliği olan ve hipertansiyonla komplike olmuş gebeliklerde sezaryen hızı %95 olarak bulunmuştur (260).

PPROM gelişen gebelerin 1/3'ünde, endometrit, koryoamnionit, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar gelişir fakat fetüs ve yenidoğan PPRom bağlantılı mortalite ve morbidite açısından daha riskli durumdadırlar. PPRom olan kadınlarda doğum genelde preterm olarak ve membran rüptüründen sonraki bir hafta içinde olur. Bu bebekler intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, pnömoni, hyalin membran hastalığı, sepsis, menenjit gibi enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolite daha açıktırlar. Soraisham ve ark. yaptığı çalışmada bu morbiditelerin doğumdaki gestasyonel yaşla değişiklik gösterdiği ve koryoamnionit gelişen grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir (262).

Otuziki haftadan küçük PPRom olgularında antenatal steroid tedavisi yapılması gerektiği görüşü kabul edilmektedir. Harding ve ark. Yayınladığı metaanalizde, antenatal steroid uygulamasının klinik olarak koryoamnionit bulgusu olmayan olgularda, PPRom gelişen gebelerde neonatal sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Antenatal steroid uygulanan gebeliklerle uygulanmayan

gebelikler arasında yenidoğan dönemine ait komplikasyonlarda anlamlı düşüşler olduğu gösterilmiştir: RDS (RR 0.56, % 95 CI 0.46-0.70), intraventriküler kanama (RR 0.47, % 95CI 0.31-0.70), NEK (RR 0.21, % 95 CI 0.05-0.82), ve neonatal ölümdede azalma eğilimi (RR 0.68, % 95 CI 0.43-1.07). Tedavinin artmış neonatal ve maternal enfeksiyona sebep olmadığı gösterilmiştir(263).

PPROM olgularında tokoliz kullanımı tartışmalıdır. Eylemi ilerlemiş olgularda tokoliz kullanımının bir faydası gösterilememiştir. Pek çok klinisyen 32-34 haftadan daha küçük gebeliklerde PPROM gelişen ve kontraksiyonu olan ancak eylemi ilerlememiş vakalarda antenatal steroid uygulaması için vakit kazanmak için 48 saat tokoliz uygulamaktadırlar.

Decavalas ve ark. yaptığı çalışmada, PPROM gelişen 241 kadından 105'ine sadece steroid uygulaması için zaman kazanmak amaçlı 48 saat steroid uygulanmış, 136'sına da agresif tokoliz uygulanmıştır. Her iki grup arasında doğumu geciktirme açısından bir fark saptanamamıştır. Agresif tokoliz uygulanan grupta koryoamnionit ve postpartum endomyometrit oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (264).

Combs ve ark. yaptığı çalışmada da PPROM sonrası agresif tokoliz tedavisinin sınırlı tokoliz alan veya hiç tokoliz tedavisi almayan grupla karşılaştırıldığında neonatal ancak maternal morbiditede ciddi artışa neden olduğu gösterilmiştir (265).

Melamed ve ark. yaptığı çalışmada PPROM ile doğum arasında geçen süreyi etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve oligohidramniosun, nulliparitenin, 1 cm. üzerinde servikal açıklığın, ileri gebelik haftasının ve fetal gelişme geriliğinin latens süresinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (266).

Marrin ve ark. yaptığı çalışmada, umbilikal arter pH'sının 7.2'den düşük olmasının asfiksi göstergesi olarak daha kesin bir kanıt olduğu ve APGAR skorlamasının asfiksi değerlendirmesinde en yaygın kullanılan parametre olmasına rağmen, kısmen subjektif parametrelere dayanması ve kişiler arası değerlendirme farklılığından dolayı tek başına yeterli kabul edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (267).

Hegyi ve ark. yaptıkları çalışmada, düşük arteriyel kan pH'sının (<7.01) anlamlı olarak düşük Apgar skorlarıyla birliktelik gösterdiğini göstermişlerdir. Daha

düşük doğum ağırlığı ve daha küçük doğum haftası olan bebeklerin APGAR skorlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (267).

Lee ve ark. yaptığı çalışmada 2001-2002 yıllarında 24-36 haftalar arasında doğmuş 690933 preterm yenidoğanın 5. dakika APGAR skorlarıyla mortaliteleri arasındaki bağlantıya bakılmış ve doğumda gestasyonel yaş azaldıkça, düşük APGAR skorlu olma ihtimalinin artmış olduğu bulunmuş ve mortalite oranının 0-3 APGAR grubunda en çok olduğu gösterilmiştir (268).

Weinberger ve ark. yaptığı çalışmada, 852 prematür yenidoğan değerlendirilmiş ve düşük 1. ve 5. dakika APGAR skoruna sahip prematür yenidoğanların daha çok entübasyona, pozitif basınçlı ventilasyona, kardiyopulmoner resüstasyona, ve umbilikal ven kateterizasyonuna ihtiyaç duydukları, mortalite oranının düşük APGARlı prematür yenidoğanlarda artmış olduğu ve bu bebeklerde pnömotoraks, asidoz, bradikardi ve doğumdan sonraki ilk 6-8 saatte daha çok oksijene ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir (269). Çalışmamızda APGAR skorlarına baktığımızda birinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında, 0-3 arası 139 bebek (%21.4), 4-7 Apgar arası 457 bebek (%70.4), 8-10 arası 53 bebek (%8) doğmuştur. Beşinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında 0-3 Apgarlı 63 bebek (% 9.7), 4-7 Apgarlı 301 bebek (%46.4), 8-10 Apgarlı 285 bebek (%43.9) mevcuttu. Bizim çalışmamızda da doğduktan sonra ex olan hastaların büyük çoğunluğu 1.dk apgar skorları 0-3 arasında olup entübasyona ve kardiyopulmoner resusitasyona maruz kalıp ancak bunlara cevap vermeyen hastalar olmuştur ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan metaanalizde, antenatal steroid uygulamasının, RDS insidansını %47, preterm infantlarda mortaliteyi %40, intrakranial kanamayı %52 azalttığı gösterilmiştir (270).

Elimian ve ark. yaptıkları çalışmada antenatal steroid kullanımı ile klinik ve histolojik koryoamnionit, düşük APGAR skoru, bronkopulmoner displazi, NEK, doğum sonrası sürfaktan kullanımı, prematüre retinopatisi, RDS, PDA, neonatal sepsis arasında fark bulamamışlardır. Ancak antenatal steroid uygulanan grupta vazopressör tedavi ihtiyacı, intraventriküler kanama ve neonatal ölümden azalma olduğu gösterilmiştir (271). Brezilya yenidoğan araştırma grubu yaptığı bir

çalışmada, steroid kullanılan grupta, 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından anlamlı iyileşme bulmuştur (272).

Liggins ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid verilen preterm doğmuş bebeklerde RDS'nin daha az olduğunu göstermişlerdir (145).

Roberts ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid kullanımıyla, neonatal mortalite, intraventriküler kanama, NEK ve hayatın ilk 48 saatinde sistemik enfeksiyon riskinde düşüş sağladığını göstermişlerdir (162).

Garite TJ. ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid verilen bebeklerde RDS'de, ventilatör desteği ihtiyacında ve surfaktan gereksiniminde azalma olduğunu ve bu grupta sadece postnatal surfaktan uygulananlara göre mortalite ve morbiditede düşüş olduğunu göstermişlerdir (273).

Çalışmamızda Antenatal steroid verilip yenidoğan ilk bir saatinin akibetine baktığımızda 369 (%56.8) bebeğe antenatal steroid verilmiş (tek doz+ iki doz). Steroid verilen hastaların 74'ü (%20) bebek anneye verilmiş, 71'i (%19.2) yenidoğan gözleme alınmış, 126'sı (%34.1) yenidoğan yoğun bakıma alınmış, 31'i (%8.4) entübe edilip yenidoğan yoğun bakıma alınmış, 22'si (%5.4) doğduktan sonra ex olmuş, 45'i (%12.1) prematür-respiratuvar distres sendromu (pm-rds) ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakıma yatırılmış (Tablo.4.35). Steroid verilenlerle verilmeyenler arasında yenidoğan yoğun bakıma yatış arasında anlamlı fark izlendi ($p<0.000$). Steroid verilenlerle verilmeyenler arasında entübe edilip yenidoğan yoğun bakıma yatış arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızda antenatal steroid uygulanan grupta yeni doğan yoğun bakıma yatışın daha fazla görülmesinin nedeni, bu tedavinin verildiği yenidoğanların komplikasyon riskinin çok fazla olduğu küçük gebelik haftalarında olmasındandır.

Tokoliz tedavisi, idiopatik preterm eylemlerde kontraksiyonları geçici olarak durdurur fakat uterus kasılmasına sebep olan altta yatan nedeni ortadan kaldıramaz. Tokolizin amacı, antenatal uygulanan steroidlerin etkilerini gösterebilmeleri için 48 saat bir süre kazanmak, gerekli durumlarda annenin transportunu sağlamaktır.

King ve ark. yaptıkları sistematik bir derlemede, preterm eylemlerin %30'unun spontan düzeldiği gösterilmiştir (274). Gazmararian ve ark., Scott ve ark., McPheeters ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da preterm eylem nedenli

hospitalize edilen hastaların %50'sinin termde doğum yaptıkları gösterilmiştir (275-277).

Çoğul gebelikler, tüm doğumların %2-3'ünü oluşturmalarına rağmen, 37 hafta altındaki doğumların %17'sini ve 32 hafta altındaki doğumların % 23'ünün oluşturlar (278). Bizim çalışmamızda da 31 (%4.7) çoğul gebeliğin 19'unda (%61.2) preterm eylem varken, 9'unda (%29) preterm yelem+erken membran rüprü mevcuttu. Çalışmamızda çoğul gebelik oranımızın fazla olmasının nedeni hastanemizin tersiyer merkez olmasına bağlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda preterm doğum oranı %11.56 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda preterm doğumların (%25.4) preterm eylem, (%23.7) ppprom(preterm eylem + erken membran rüptürü) nedeni olmuştur. Erken doğumların %50.9'u ise maternal-fetal problemler nedeniyle (ağır preeklampsi + hellp (%17.5), anhidroamnios (%12.3), plasenta previa (%8.7), ağır preeklampsi (%3.3), preeklampsi (%2.7), intra uterin mort fetus (%2.6), fetal distres (%2), intra uterin gelişme geriliği (%0.7), decolman plasenta (%0.3), fetal anomali (%0.1), gebeliğin akut yağlı karaciğeri (%0.1)) nedeniyle gerçekleşmiştir. Preterm doğumların ve spontan preterm doğum dışı nedenlerin literatürle kıyaslandığında daha yüksek saptanmasının nedeni hastanemizin tersiyer merkez olmasına, hastaların sosyoekonomik düzeylerinin ve antenatal bakım imkanlarının düşüklüğüne bağlanmıştır.

Prematüriteye bağlı komplikasyonlar, term bebeklere kıyasla preterm bebeklerde mortalite ve morbiditenin daha fazla görülmesine sebep olur. Anatomik ve fonksiyonel immatürite bağlı yenidoğan döneminde komplikasyonlar prematür bebeklerde daha fazladır. Prematür bebeklerde mortalite hızları doğum kilosu ile doğumdaki gestasyonel yaşa bağlıdır ve her ikisindeki düşüş de sürvide azalmaya neden olur.

Viabilityyi etkileyen esas faktör gestasyonel yaştır. Doğumda gestasyonel yaş azaldıkça mortalite oranlarının belirgin şekilde artar. Hafif gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin gebelik sonuçları genel olarak iyidir. Gelişme geriliği sıklığı, decolman plasenta, preterm doğum, ortalama doğum ağırlıkları ve perinatal ölüm oranları genel popülasyonla aynıdır.

Ağır gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde fetal ve maternal mortalite ve morbidite artmıştır. Bu gruptaki hastalarda, genel popülasyona göre, SGA bebek ve decolman plasenta, preterm doğum riski anlamlı derecede artmıştır ve ağır preeklampsik gebeliklerle benzer orandadır.

Preeklamsilerde doğum şekli olarak sezaryen ancak obstetrik bir endikasyon varsa önerilmektedir.

Akciğer maturasyonu sağlamak için 34 haftanın altındaki preeklamsilerde preterm oranı yüksek olduğundan antenatal steroid uygulanmalıdır.

Preeklampsiye bağlı preterm doğum fetal ve maternal komplikasyonlara sekonder bir sonuçtur.

Diabetik gebelikler artmış kötü gebelik sonuçlarıyla beraberdir. Çalışmamızda, diabet olanlarla olmayanların yenidoğan yoğun bakıma yatışları arasında anlamlı fark izlendi.

Pregestasyonel diabeti olan kadınlarda hem endikasyonlu hem de spontan preterm doğumun daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda diabetik preterm doğumlarla diabetik olmayanlar arasında doğum şekilleri ve endikasyonları açısından gruplar arasında fark yoktu. Sezeryan endikasyonları benzer obstetrik nedenlere bağlıydı.

PPROM gelişen gebelerin 1/3'ünde, endometrit, koryoamnionit, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar gelişir fakat fetüs ve yenidoğan PPRM bağlantılı mortalite ve morbidite açısından daha riskli durumdadırlar.

Gebeliğin 32. haftasından önce PPRM olgularında antenatal steroid uygulaması yapılmalıdır.

32. gebelik haftasından büyük PPRM olan gebeliklerde steroid uygulaması, bu haftadan sonra yapılan uygulamalarda tedavinin yarar sağladığı gösterilemediğinden tartışmalıdır.

32-34 haftalarından küçük gebeliklerde PPRM gelişen ve kontraksiyonu olan ancak eylemi ilerlememiş olgularda antenatal steroid uygulaması için vakit kazanmak amaçlı 48 saat süresince tokoliz uygulanmalıdır.

Başvuruda servikal açıklık arttıkça, antenatal kalış süresinde anlamlı azalma olmaktadır.

Antenatal steroid uygulanması, hayatın ilk 48 saatinde sistemik enfeksiyon riski, intraventriküler kanama, vazopressör tedavi ihtiyacı, neonatal ölüm, NEK, RDS'de azalma, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı iyileşme sağlamaktadır.

Antenatal steroid uygulaması postnatal surfaktan uygulamasının etkinliğini artıran bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda antenatal steroid uygulanan grupta yeni doğan yoğun bakıma yatışın daha fazla görülmesinin nedeni, bu tedavinin verildiği yenidoğanların komplikasyon riskinin çok olduğu küçük gebelik haftalarında olmasındandır.

Tokolitik tedavi, idiopatik preterm eylemlerde kasılmaları geçici olarak keser fakat uterus kasılmasına neden olan altta yatan nedeni ortadan kaldıramaz.

Tokolizin amacı, antenatal uygulanan steroidlerin etkilerini gösterebilmeleri için 48 saat bir süre kazanmak, gerekli durumlarda annenin transportunu sağlamaktır.

Çoğul gebeliklerde preterm doğum riski artmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE, John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. İç. Morrill K. Preterm Eylem ve Prematür Membran Ruptürü. Atlas Kitapçılık; Ankara 2000,s.55-60
2. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82(8):687-704
3. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. Am J Obstet Gynecol 1992;166(6):1629-41.
4. Knoch AL, Doyle LW. Long-term outcome of infants born preterm. Baillieres Clinic Obstet Gynecol 1997;7(3):633-51.
5. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl J Med 1998 339: 1434.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Preterm Birth. Mc Graw-Hill Companies. 2001; 689-727.
7. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168-178.
8. Kesim M, Karlık İ, Yalcın A, Çalışkan K. Kliniğimizdeki perinatal mortalite oranlarının değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi. 1996, 4(2): 88-93.
9. Slattery, MM, Morrison, JJ. Lancet 2002; 360:1489
10. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 Weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2001, 18(3): 200-203.
11. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Davis RO, Corliss DK, Andrews JB: A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 78-82
12. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudenell JM: Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. Br Med J 1976;2: 965-970

13. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995;19: 41-5.
14. Moore TR. Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin Perinatol* 1995; 19: 64-72.
15. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol* 1999; 19: 52-3.
16. Mitchell BF, Wang S. Changes in 17 beta - 20 alfa hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1377-85.
17. Chibbar R, Hokirk R, Mitchel B. Sulfohydrolase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sülfate in human fetal membransdecidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 90-4.
18. Moore TR, Iams JD, Creasy RK. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 517-23.
19. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. 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.
20. Gelişen O. Erken Doğum. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (Editörler). *Maternal-fetal tıp & perinatoloji*. İstanbul: MN Medikal&Nobel; 2001. s.1149- 55.
21. Kelly R, Holzman C, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170:148.
22. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992; 136:57
23. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Ross, J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1217
24. McLean M, Bisits A, Davies J, et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1: 460

25. Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, et al. Maternal corticoropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1585.
26. Challis, JR, Hooper, S. Birth: outcome of a positive cascade. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989; 3: 781.
27. Zoumakis, E, Makrigiannakis, A, Margioris, AN, et al. Endometrial corticotropin-releasing hormone. Its potential autocrine and paracrine actions. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 84.
28. Petraglia, F, Potter, E, Cameron, VA, et al. Corticotropin-releasing Factorbinding protein is produced by human placenta and intrauterine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 919.
29. Jones, SA, Brooks, AN, Challis, JR. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 825.
30. Petraglia, F, Coukos, G, Volpe, A, et al. Involvement of placental neurohormones in human parturition. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 622:331
31. Majzoub JA, McGregor JA, Looockwood CJ, et al. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S232
32. Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet* 1999; 354:1546
33. Gibb W. The role of prostoglandins in human parturation. *Ann Med* 1998; 30: 235.
34. McLean M, Bisits A, Davies J, et al. Predicting risk of preterm delivery by second trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:207.
35. Sheiner, E, Mazor-Drey, E, Levy, A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 423.
36. Smaill, F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; :CD000490.

37. Donders, GG, Van Calsteren, K, Bellen, G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116:1315.
38. Offenbacher, S, Lieff, S, Boggess, KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164.
39. Khader, YS, Ta'ani, Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76: 161.
40. Lockwood, CJ, Kuczynski, E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27: 5.
41. Goldenberg, RL, Hauth, JC, Andrews, WW. Intrauterine infection and Preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500.
42. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, et al. Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 38
43. McGregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A, et al. Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:109.
44. Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK, et al. Hypoperfusion causes increased production of interleuki 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet gynecol* 2000; 183:863.
45. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an emprical approach using data from a European case-control study. *BJOG* 2000; 107:750.
46. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:13.
47. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 14.

48. Salafia CM, Lopez- Zeno JA, Sherer DM, et al. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1065.
49. Maradny, EE, Kanayama, N, Halim, A, et al. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:843.
50. Kanayama, N, Fukamizu, H. Mechanical stretching increases prostaglandin E2 in cultured human amnion cells. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 123.
51. Nemeth, E, Tashima, LS, Yu, Z, Bryant-Greenwood, GD. Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 50.
52. Warren, JE, Nelson, LM, Stoddard, GJ, et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:372.
53. Jakobsson, M, Gissler, M, Paavonen, J, Tapper, AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114:504.
54. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after Treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:727
55. Gelişen O. Erken Doğum. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji CG. (e.d.)/ Beksac MS, Demir N, Koc A.: OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: MedikalNetwork, 2001: 1149-1155.*
56. Romero R, Gomez R, Baumann P, et al. The role of infection and cytokines In preterm parturition in Chwalisz K and Garfield RE (eds) *Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1993: 197.*
57. Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of geneenvironment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.*2004, 190(6): 1504-1508.

58. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B, et al. 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): 185-193.
59. Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S, et al. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-Labor rupture of membranes: a prospective study. *Am J Reprod Immunol.* 2004, 51(3): 220-225.
60. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7. Baskı. Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul. 1997: 289-304.
61. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişci HA, Gokşin E, Durukan T, Ustay K, Ayhan A, Gurgan T, Onderoğlu LS. Güneş Kitabevi, Ankara: 1996: 1465-1480.
62. Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O, et al. Risks factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2001; 15: 123-130.
63. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr.* 2004, 54(1): 45-49.
64. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2004 Nov 1; 160(9): 886-892.
65. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(5): 402- 408.
66. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Preterm Birth. Mc Graw-Hill Companies. 2001; 689-727.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy—United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 8; 53(39): 911-915.

68. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004, 6 Suppl 2: S125- 140.
69. Kesim MD. Sigara ve gebelik. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni.* 2004, 38(2): 7-14.
70. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: Results of the epigage study. *BJOG.* 2004, 111(3): 258-265.
71. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod.* 2003, 68 (6): 2274-2280.
72. Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi.* 1993, 7(2): 111-113.
73. Strobino DM, Ensminger ME, Kim Yj, Nanda J. Mechanisms for maternal Age differences in birth weight. *American Journal of Epidemiology* 1995; 142: 504-514.
74. Stevens-simon C, Barrett J, McGregor JA, et al. Short cervix: a cause of preterm delivery in young adolescents? *J Matern Fetal Med.* 2000, 9(6): 342-347.
75. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004, 104(4): 727-733.
76. Meis PJ, Michielutte R, Pters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173: 590-597.
77. Kesim MD, Erdemir M, Kaya İ, ve ark. Gebeliğin induklediği hipertansiyon olgularında maternal-perinatal morbidite ve mortalite. *Perinatoloji Dergisi.* 2001, 9(2): 116-120.
78. Lumley J. Epidemiology of preterm birth. *İlailleres Clin Obstet Gynecol* 1993; 7: 477-498.
79. Gelişen O, Çalışkan E. Erken Membran Rupturu. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji CG.* (e.d.)/ Beksac MS, Demir N, Koc A.: OBSTETRİK;

Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001: 1156-1165.

80. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-1207.
81. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacteriel vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N England J Med* 1995. 333: 1737-1742.
82. Mc Donald HM, O'loghlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated preterm birth. *Br J Obstet Gynecol*. 1992;9:190
83. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA. A longitudinal study bacteriel vaginosis during pregnancy. *British J Obstet Gynecol*. 1994; 101: 1048-1053
84. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183(3): 662-668.
85. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacteriel vaginosis and vaginal microorganismns in idiopatic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol*. 1994; 23: 176-186.
86. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, et al. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation pregnancy outcome. *J Perinat Med*. 2004; 32(4): 323- 326.
87. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 28: 581-591.
88. Klein, LL, Gibbs, RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1493-1502.
89. Mercer, BM, Goldenberg, RL, Moawad, AH, Meis, PJ, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216.

90. McManemy, J, Cooke, E, Amon, E, Leet, T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:576.
91. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):434-5.
92. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 163(3): 859-67.
93. Ermiş H, Has R, Kalelioğlu İ, et al. Düşük riskli tekil gebeliklerde 20-24. Gebelik haftaları arasında sonografik servikal uzunluk ölçümü ile preterm doğum eyleminin belirlenmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi.*2002; 16: 73-83.
94. Ozdemir İ, Demirci F, Yucel O. Düşük riskli tekil gebelerde 20-24. Haftalarda transvaginal servikal uzunluk ölçümü ve servikal hunileşme ile preterm doğumun öngörülmesi. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji.* 2003 7;1-2: 15-19.
95. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):1035-40.
96. Rozenberg P, Rafii A, Senat MV, et al. Predictive value of two-dimensional and three dimensional multiplanar ultrasound evaluation of the cervix in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 13(4): 237-241.
97. Soficci AR, Eden RD. Fetal Sağlığın Değerlendirilmesi. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7. Baskı.Yuce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul.1997: 269-287.
98. Juan Y, Katherine E, David A, Amy H. Vaginal bleeding during pregnancy And preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):118-25.
99. Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assesment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):44-7.

100. Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:753-7.
101. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):687-704.
102. Weismiller D.V. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59(3):593-602.
103. Errol R, Robinson JN. A systematic approach to the management of Preterm labor. *Semin Perinatol* 2001;25(4):223-35.
104. Lockwood CI, Senjei AE, Dirche MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991. 325: 669.
105. Di-Stefano L, Carta G, Di Paolantonio L, et al. Preterm delivery: Predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999; 26(3-4): 187-189.
106. Sakai M, Sasaki Y, Yamagishi N, et al. The preterm labor index and fetal fibronectin for prediction of preterm delivery with intact membranes. *Obstet Gynecol.* 2003, 101(1): 123-128.
107. Hincz P, Wilczynski J, Pawlowicz P, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in patients with preterm contractions and cervical changes. *Ginekol Pol.* 2000, 71(8): 728-732.
108. Goldenberg RL, Iams J, Das A, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182(3): 636-643.
109. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002, 81(1): 58-63.
110. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the

uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175(5): 1146-1151.

111. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL. Second trimester maternal serum marker screening: Maternal serum alfa fetoprotein, beta human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):968-74.
112. 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;186:990-6.
113. Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y. Elevation of total nitrite and Nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):644-5.
114. Marvin KW, Keelan JA, Coleman MA, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2000, 43(5): 264-271.
115. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al. Value of cervical Phosphorylated insulinlike growthfactor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.* 2004, 49(5): 368-372.
116. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, et al. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni.* 2003 34; 1: 13-18.
117. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW: Anemia vs iron deficiency: Increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am. J Clin Nutr.* 1992; 55: 958.
118. Klebanoff MA, Regan JA, Rao VR, et al: Outcome of the vaginal infection and prematurity study: Results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 172:1540,1995.
119. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews ww, et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 333:1732,1995.

120. Hay OE, Lament RF, Taylor Robinson D, et al: Abnormal bacterial Colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 308:295,1994.
121. Hilrer SL, Witkin SS, Krohn MA et al. The relationship of amniotic fluid cytokins and preterm delivery, amniotic fluid infection, hystologic chorioamniotic and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993;81:940.
122. Moore, et al: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in Normal human pregnancy. Preseted to Society of Perinatal Obstetricians. San Francisco, California 1993.
123. Keirse MJNC, Grant A, King JF: Preterm labor. In Chalmers J, Enkin M, Keirse MJNC (eds): *Effective care in pregnancy and childbirth*, New York Oxford University Pres, 1989 pp 694-745.
124. Creasy RK, Katz M: Beta-adrenergic tocolytics: Basic research and clinical experience in the United States. In Fuchs F, Stubblefield PG(eds): *Preterm birth: Causes, Prevention and Management*. New York 1984.
125. Iams JD for the NICHD Network of Maternal Fetal Medicine Research Units: Prediction of preterm birth with ambulatory measurement of uterine contraction frequency(Abstract no 2) *Am J Obstet Gynecol* 178:52,1998.
126. Bibby JG, Brunt J, Mitchell MV: The effect of cervical encercilage an plasma prostaglandine concantrations during early human pregnancy *Br J Obstet Gynecol* 86:19 1979.
127. Kovacevich GJ, Gaich Sa, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM: The prevalance of thromboembolic events among women with extended bed restprescribed as part of the treatment for premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 182:1089, 2000.
128. Amon E, Midkiff C. Tocolysis with advanced cervikal dilatation. *Obstet Gynecol* 2000;95: 358-62.
129. Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ: Oral tocolysis with magnesium chloride: A randomised controlled prospective clinical trial. *Am. J Obstet Gynecol* 1991;165:603- 610.
130. Robert L, Goldenberg MD. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):1020-37.

131. Caritis SN, Venkataramanan R, Cotroneo M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ritodrine after intramuscular administration to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(5):1215-9.
132. Gonik B, Benedetti T, Creasy RK. Intramuscular versus intravenous ritodrine hydrochloride for preterm labor management. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):323-8.
133. Macones GA, Berlin M, Berlin J. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 313-7.
134. Berg G, Anderson R, Ryder G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy: Changes in the number of receptors after betamimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):392-6.
135. Carritis SN, Chiaco JP, Knidgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration. Effects on uterine contractility and beta adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(5):1215-9.
136. Philipsen T, Eriksen PS, Lynggard F. Pulmonary edema following ritodrine saline infusion in premature labor. *Obstet Gynecol* 1981;58(3):304-8.
137. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Preterm birth. In: *Williams Obstetrics*. 22nd Ed. USA:McGraw-Hill Co; 2005. p.855-80.
138. Caughey AB, Parer JT. Tocolysis with beta-adrenergic receptor agonists. *Semin Perinatol* 2001;25(4):248-55.
139. Gyetuai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 867-77.
140. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:299-307.
141. Katherine E, Alfred Z. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol* 2001;25(5):264-71.
142. Demir N. Preterm doğum tedavisinde yeni görüşler. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 133-40.
143. Wafa R, Al-Omari, Haider B, Enas M. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:129-34.

144. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):273-9.
145. Liggins, GC, Howie, RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515
146. Report on the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH Pub No. 95-3784, November 1994.
147. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:805.
148. RCOG Guidelines. Number 7. ACS to prevent respiratory distress syndrome. London: RCOG 1996.
149. Smolders-de Haas, H, Neuvel, J, Schmand, B, et al. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65.
150. Ballard, PL, Ballard, RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:254.
151. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117:1503.
152. Spinillo, A, Viazzi, F, Colleoni, R, et al. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:217.
153. Baud, O, Foix-L'Hélias, L, Kaminski, M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341:1190.
154. O'Shea, TM, Kothadia, JM, Klinepeter KL, et al. Randomized Placebocontrolled trial of 42-day tapering course of dexamethasone to reduce

- the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants in 1-year adjusted age. *Pediatrics* 1999; 104: 15.
155. Reist, M, Marshall, KA, Jenner, P, Halliwell, B. Toxic effects of sulphite in combination with peroxynitrite on neuronal cells. *J Neurochem* 1998; 71:2431.
 156. Haynes, LE, Griffiths, MR, Hyde, RE, et al. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sublethal damage to specific subregions of the striatum and hippocampus: implications for mood disorders. *Neuroscience* 2001; 104:57.
 157. Murphy, BP, Inder, TE, Huppi, PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 107:217.
 158. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008; 121:289.
 159. Baud, O, Audenbach, V, Evrard, P, Gressens, P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res* 2001; 50: 706.
 160. Dani, C, Vestri, V, Bertini, G, et al. Toxicity of corticosteroids and catecholamines for mice neuronal cell cultures: Role of preservatives. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 325.
 161. Brownfoot, FC, Crowther, CA, Middleton, P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006764.
 162. Roberts, D, Dalziel, S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454
 163. Moore, KL, Persaud, TVN. The respiratory system. In: *The Developing Human*, 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993; 226.
 164. Hayes, EJ, Paul, DA, Stahl, GE, et al. Effect of antenatal on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:921.

165. Stutchfield, P, Whitaker, R, Russell, I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331:662.
166. Whitelaw, A, Thoresen, M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000; 83:F154.
167. Subtil, D, Tiberghien, P, Devos, P, et al. Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: A randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:524.
168. Mulder, EJ, Derks, JB, Visser, GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1239.
169. Senat, MV, Minoui, S, Multon, O, et al. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:749.
170. Rotmensch, S, Liberati, M, Vishne, TH, et al. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:493.
171. Rotmensch, S, Lev, S, Kovo, M, et al. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:371.
172. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000;28:224.
173. Rotmensch, S, Liberati, M, Celentano, C, et al. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:768.
174. Katz, M, Meizner, I, Holcberg, G, et al. Reduction or cessation of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. I. Clinical evaluation. *Isr J Med Sci* 1988; 24:5.
175. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long- term follow-up. *J Pediatr* 1984; 104:259.

176. Doyle, LW, Kitchen, WH, Ford, GW, et al. Antenatal steroid therapy and 5-year outcome of extremely low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1989; 73:743.
177. MacArthur, BA, Howie, RN, Dezoete, JA, Elkins, J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70:99.
178. Dessens, AB, Haas, HS, Koppe, JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105:E77.
179. Dalziel, SR, Walker, NK, Parag, V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1856.
180. Stubblefield, PG. Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:341.
181. Ogburn, PL Jr, Julian, TM, Williams, PP, Thompson, TR. The use of magnesium sulfate for tocolysis in preterm labor complicated by twin gestation and betamimetic-induced pulmonary edema. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:793.
182. Ogunyemi, D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133:143.
183. Ballard, PL. Hormones and lung maturation. In: *Monographs on endocrinology*, Vol 28. Berlin: Springer-Verlag, 1986; 1-345.
184. Howie, RN, Liggins, GC: The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. In: Farrell, PM, (Ed) *Lung development: biological and clinical perspectives*, Vol 2. New York: Academic Press, 1982; 255.
185. Vidaeff, AC, Ramin, SM, Gilstrap LC, 3rd, Alcorn, JL. In vitro Quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:155.
186. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement. August 17-18, 2000

187. Aghajafari, F, Murphy, K, Matthews, S, Ohlsson, A. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:843.
188. Stonestreet, BS, Watkins, S, Petersson, KH, Sadowska, GB. Effects of multiple courses of antenatal corticosteroids on regional brain and somatic tissue water content in ovine fetuses. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:166.
189. Moss, TJ, Doherty, DA, Nitsos, I, et al. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:146.
190. Andrews, EB, Marcucci, G, White, A, Long, W. Associations between use of antenatal corticosteroids and neonatal outcomes within the Exosurf Neonatal Treatment Investigational New Drug Program. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:290.
191. Mathews, TJ, MacDorman, MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 55:1.
192. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births:final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 56:1.
193. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics.2006. *Pediatrics* 2008; 121:788
194. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozukluğu. Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Neonatoloji. I.Baskı Ankara: Alp Ofset; 2004. s. 132-143.*
195. Markestad, T, Kaarensen, PI, Ronnestad, A, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115:1289.
196. Mathews, TJ, MacDorman, MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 57:1.
197. Field, DJ, Dorling, JS, Manktelow, BN, Draper, ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008; 336:1221.
198. Itabashi, K, Horiuchi, T, Kusuda, S, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009; 123:445.

199. Bassler, D, Stoll, BJ, Schmidt, B, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009; 123:313
200. Tomashek, KM, Shapiro-Mendoza, CK, Davidoff, MJ, Petrini, JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr* 2007; 151:450.
201. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji*. I.Baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004. s. 119-124
202. Lumney J. Epidemiology of preterm birth. *Balliere's Clin Obstet Gynecol*. 1993;7: 477-498.
203. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. Creasy RK, Resnik R. In: *Maternal-Fetal Medicine* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 498-531.
204. Eichenwald, EC, Stark, AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358:1700.
205. Fanaroff, AA, Stoll, BJ, Wright, LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147.
206. Lemons, JA, Bauer, CR, Oh, W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics* 2001; 107:E1.
207. Field, DJ, Dorling, JS, Manktelow, BN, Draper, ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008; 336:1221.
208. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358:1672.
209. McIntire, DD, Leveno, KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111:35.
210. Young, PC, Glasgow, TS, Li, X, et al. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119:e659.

211. Swamy, GK, Ostbye, T, Skjaerven, R. Association of preterm birth with longterm survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008; 299:1429.
212. Bader, D, Kugelman, A, Boyko, V, et al. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* 2010; 125:696
213. Sibai, SM Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
214. Buchbinder, A, Sibai, BM, Caritis, S, Macpherson, C, et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66.
215. Coppage, KH, Polzin, WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: Is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:921. 221. Nassar, AH, Adra, AM, Chakhtoura, N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1210.
216. Nassar, AH, Adra, AM, Chakhtoura, N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1210.
217. Abbade JF, Peracoli JC, Costa RAA, Calderom IMP, barges VTM, Rudge MVC. HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Sao Paulo Med J* 2002; 120 (6):180-4.
218. P.Vigil-D Gracia. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:17-23
219. Onuh SO. Aisen AO. Maternal and fetal outcome in eclamptic patients in Benin City, Nig J Obstet Gynaecol 2004;24:(7)765-768.
220. Alexander, JM, Bloom, SL, McIntire, DD, Leveno, KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 1999; 93: 485.

221. Alanis, MC, Robinson, CJ, Hulsey, TC, et al. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:262.
222. Blackwell, SC, Redman, ME, Tomlinson, M, et al. Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient: is it worth the effort? *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 305
223. Sibai, BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
224. Hauth, JC, Ewell, MG, Levine, RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24.
225. Odendaal, HJ, Pattinson, RC, Bam, R, et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070.
226. Sibai, BM, Mercer, BM, Schiff, E, Friedman, SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818.
227. Chang, EY, Menard, MK, Vermillion, ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1414.
228. Odegard, RA, Vatten, LJ, Nilsen, ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950.
229. Xiong, X, Demianczuk, NN, Buekens, P, Saunders, LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:148.
230. Rasmussen, S, Irgens, LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101:575.
231. Xiong, X, Demianczuk, NN, Saunders, LD, et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155:203.

232. Persson, M, Norman, M, Hanson, U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005.
233. Sibai, BM, Caritis, SN, Hauth, JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1520.
234. McElvy, SS, Miodovnik, M, Rosenn, B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:14.
235. Roberts, AB, Pattison, NS. Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience: 1968-1987. *N Z Med J* 1990; 103:211.
236. Johnstone, FD, Lindsay, RS, Steel, J. Type 1 diabetes and pregnancy: trends in birth weight over 40 years at a single clinic. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1297.
237. Weintrob, N, Karp, M, Hod, M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 294.
238. Greene, MF, Hare, JW, Krache, M, et al. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:106.
239. Mimouni, F, et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113:345.
240. Combs, CA, Gunderson, E, Kitzmiller, JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15:1251.
241. Robert, MF, Neff, RK, Hubbell, JP, Taeusch, HW, Avery, ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294:357.
242. Bourbon, JR, Farrell, PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19: 253.

243. Smith, BT, Giroud, CJ, Robert, M, Avery, ME. Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J Pediatr* 1975; 87: 953.
244. Hadi, HA, Hodson, CA, Strickland, D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1139
245. Farooqi, A, Holmgren, PA, Engberg, S, Serenius, F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 895.
246. Taylor, J, Garite, TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 615.
247. Beydoun, SN, Yasin, SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:471.
248. Rib, DM, Sherer, DM, Woods, JR Jr. Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of membranes below 26 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1993; 10: 369.
249. Hibbard, JU, Hibbard, MC, Ismail, M, Arendt, E. Pregnancy outcome after expectant management of premature rupture of the membranes in the second trimester. *J Reprod Med* 1993; 38: 945.
250. Fortunato, SJ, Welt, SI, Eggleston, MK Jr, Bryant, EC. Active expectant management in very early gestations complicated by premature rupture of the fetal membranes. *J Reprod Med* 1994; 39: 13.
251. Kurkinen-Räty, M, Koivisto, M, Jouppila, P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 408.
252. Shumway, JB, Al-Malt, A, Amon, E, et al. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 20.
253. Nimrod, C, Varela-Gittings, F, Machin, G, et al. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:540.

254. Blott, M, Greenough, A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146.
255. Morales, WJ, Talley, T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:503.
256. Rotschild, A, Ling, EW, Puterman, ML, Farquharson, D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 46.
257. Kilbride, HW, Yeast, J, Thibeault, DW. Defining limits of survival: Lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:675.
258. Dewan, H, Morris, JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 389.
259. Major, CA, Kitzmiller, JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:838.
260. Zeitlin J, Di Lallo D, Blondel B, Weber T, Schmidt S, Künzel W, Kollée L, Papiernik E, and MOSAIC Research group. Variability in caesarean section rates for very preterm births at 28–31 weeks of gestation in 10 European regions: Results of the MOSAIC project. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;149:147-152
261. Malloy MH. Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003. *Birth*. 2009 Mar;36(1):26-33.
262. Soraisham, AS, Singhal, N, McMillan, DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:372.
263. Harding, JE, Pang, JM, Knight, DB, Liggins, GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:131.
264. Decavalas G, Mastrogiannis D, Papadopoulos V, Tzingounis V. Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995; 59:143-147

265. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190: 1723-1728
266. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y.Helen. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Nov;22(11):1051-6
267. Marrin M, Paes BA. Birth asphyxia: Does the Apgar score diagnostic value? *Obstet Gynecol* 1998; 72: 120.
268. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A et al. The Apgar Score and Its Components in the Preterm Infant. *Pediatrics* 1998; 101: 77-81.
298. Lee HC, Subeh M, Gould JB.Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States. *Arch Pediatr* 2010.
269. Weinberger B, Anwar M, Hegyi T, Hiatt M, Koons A, Paneth N. Antecedents and neonatal consequences of low Apgar scores in preterm newborns: a population study.*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(3):294-300.
270. Crowley P. Prphylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000065.
271. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Gerald J. Antenatal corticosteroids: Are incomplete courses beneficial? *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* 2003;102: (2)0029-7844/3.
272. Martinez FE, Linhares NJ, Ferlin S, Marba S, Netto AA, Procianoy RS. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(4):277-84.
273. Garite, TJ, Kurtzman, J, Maurel, K, Clark, R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.
274. King, JF, Grant, A, Keirse, MJ, Chalmers, I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:211.
275. Gazmararian, JA, Petersen, R, Jamieson, DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002; 100:94.

276. Scott, CL, Chavez, GF, Atrash, HK, et al. Hospitalizations for severe complications of pregnancy, 1987-1992. *Obstet Gynecol* 1997; 90:225.
277. McPheeters, ML, Miller, WC, Hartmann, KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1325
278. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:869.