

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

PRETERM DOĞUMLARDA PROLİNE ZENGİN ASİDİK PROTEİN 1 (PRAP1)
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

İLYAS ŞAHİN

Danışman Öğretim Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI

Bu araştırma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
ADYÜBAP TIPFYL/2020-0001 proje numarası ile desteklenmiştir.

ADİYAMAN-2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimini benden esirgemeyen tezimin her aşamasında bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCİ hocama, verilerin istatistiksel değerlendirmesinde katkısı olan Dr. Öğr. Üyesi Ferit KAYA hocama, bu süreçte sabır ve fedakârlığıyla yanımda olan değerli eşime ve hayat sevinçlerim olan kızlarım Elif Kevser'ime ve Ayşe Beren 'ime teşekkür ederim.



ÖZET

Preterm doğumlarda prolince zengin asidik protein 1 (PRAP1) düzeyinin araştırılması

Öğrencinin Adı: İlyas ŞAHİN

Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI

Amaç: 20 ile 37. Gebelik haftaları arasında meydana gelen doğumlar preterm-erken doğum olarak tanımlanır ve bu doğumlar perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Preterm eylemin gerçekleşmesinde çok sayıda faktör rol almaktadır ve bu nedenle erken doğum riskini belirlemek kolay değildir. Erken doğum için spesifik bir kan belirtecin bulunması bu durumdan korunabilmek için son derece önemli bir faktör olabilir, ancak henüz böyle bir molekül bulunmuş değildir. Çalışmada embriyonun uterusu implantasyonunda rolü olduğu düşünülen insan serum PRAP1 proteini düzeyleri ile preterm doğum arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Sağlığı ve Doğum Hastanesi'nde 20.-36. gebelik haftaları arasında herhangi bir enfeksiyondan ya da cerrahi müdahaleden kaynaklı olmadan preterm doğum eylemi gerçekleşen 25 anne çalışma grubunu, obstetrik ve medikal problemi olmayan ve 37. gebelik haftası sonrası normal doğum eylemi gerçekleşen ve obstetrik bir sorunu tespit edilmeyen 25 anne kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan venöz kanda PRAP1 proteinin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya alınan bireylerin gebelik haftası, yaş, vücut kitle indeksi, obstetrik öykü (gebelik gravida, parite, abortus) gibi parametreler bakımından gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum PRAP1 düzeyi preterm doğum yapan annelerde ortalama 15.76 ng/ml ve medyan değeri 9.11 ng/ml, term doğum yapan annelerde, ortalama 20.06 ng/ml ve medyan değeri 13.56 ng/ml olarak bulundu.

Sonuç: İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p=0.273$) erken doğum yapan annelerde PRAP1 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. PRAP1

düzeyinin düşüklüğünün erken doğum için bir risk faktörü olma olasılığının olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Preterm doğum, PRAP-1, gebelik, doğum



ABSTRACT

Investigation Of Proline Rich Acidic Protein 1 (Prap1) Levels In Preterm Delivery

Aim: Preterm birth, defined delivery between gestational weeks of 20 and 36 is a significant cause of perinatal mortality and complications. Several factors play role in development of preterm delivery. A spesific blood marker would be a milestone for prevention, however such a molecule has not been described. In this study, maternal serum PRAP1 protein assumed to function as an molecule for implantation of embrio was measured and its relation to preterm delivery was assesed.

Materials and Methods: This study was conducted at Adiyaman University Medical School Department of Obstetrics and Gynecology between September 2020 and May 2021 including total of 50 pregnants, of which 25 pregnants with preterm labor between the gestation weeks of 24 + 0 - 36 + 6 were classified as preterm delivery group and 25 with term labor and without any obstetrical complaints were classified as control group. Serum PRAP1 levels were measured using a commercial ELISA kit. Groups were compared in term of gestational week, age, BMI, obstetric ststus (gravida, parity, abortus).

Results: Mean serum PRAP1 levels were found 20.06 ng/ml in control group and 15.76 ng/ml in preterm group ($p=0.273$).

Conclusion: Serum PRAP1 levels were found lower in preterm group. However this difference statistically was not significant ($p=0.273$). Increasing sample size might result in larger difference in the result. Based on the results lower levels of serum PRAP1 might be a factor causing preterm delivery.

Key words: Preterm delivery, PRAP-1, pregnancy, delivery

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Preterm Doğum.....	4
2.1.1. Erken Doğum Prevelansı.....	5
2.1.2. Erken Doğum Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3. Erken Doğum Etiyolojisi.....	6
2.1.4. Erken Doğum Risk Faktörleri.....	8
2.1.4.1.Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri (Majör Olanlar).....	8
2.1.4.2. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri(Minör Olanlar).....	8
2.1.4.3. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri.....	8
2.1.5 Erken Doğumun Patofizyolojisi.....	8
2.1.6 Erken Doğumda Tedavi.....	11
2.1.6.1. Yatak İstirahati.....	11
2.1.6.2. Sedasyon.....	11

2.1.6.3. Hidrasyon.....	11
2.1.6.4. Tokolitik Ajanlar.....	11
2.2. Prolince Zengin Asidik Protein 1 (PRAP1).....	12
2.2.1. PRAP1 Yapısı.....	12
2.2.2. PRAP1'in İşlevi.....	13
3. MATERYAL VE METOD.....	14
3.1. Hasta seçimi ve Kontrol grubu oluşturulması.....	14
3.2. Kan örneklerinin alınması.....	14
3.3. Cihazlar ve ELISA Kiti.....	15
3.4. Serum PRAP1 düzeylerinin ölçülmesi.....	15
3.5. Prensip.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	22
KAYNAKLAR.....	23

KISALTMA VE SİMGELER

DES: Dietilstilbestrol

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDT: Erken Doğum Tehdidi

EMR: Erken membran rüptürü

PD : Preterm Doğum

PRAP-1 : Pirolince Zengin Asidik Protein 1

PROM : Preterm Erken Membran Rüptürü

PSUP :Gebe-Spesifik Uterus Proteini

TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ABD’de 2013 yılı Erken Doğumların Dağılımı.....	5
Şekil 2. Preterm Eylemin Nedensel Faktörlerinin Patofizyolojik Etkileri.....	10
Şekil 3. PRAP1’in farelerde aminoasit dizilimi.....	13



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. 26. Haftada Doğan Aşırı Erken doğmuş bir bebek.....	4
--	---



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2015 yılında Nedene ve Nedene Özel Tahmini ölüm sayıları.....	2
Tablo 2. Preterm Doğumu Hazırlayan Faktörler.....	7
Tablo 3. Serum PRAP1 düzeyleri.....	17
Tablo 4. Kontrol grubu ve vaka grubu sosyodemografik veriler.....	17
Tablo 5. Ek hastalık varlığı.....	18
Tablo 6. Preterm öyküsü.....	18
Tablo 7. Kan basıncı ve hematolojik değerler.....	19
Tablo 8. Apgar skoru.....	19

1. GİRİŞ

Erken doğum perinatal sağlık hizmetlerinde karşılaşılan önemli bir güçlüktür. Perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak görülen preterm doğum, günümüzde hem erken doğumun oluşturduğu anne ve bebek sağlığındaki tehditler hem de erken doğuma bağlı oluşan maddi kayıplar ülkelerin önemli bir sorunu olarak görülmektedir. Ülkemizde ekonomik maliyeti tam olarak bilinmemesine rağmen ABD’de 2015 yılında erken doğumların maliyetinin 31 milyar dolar olduğu bildirilmiştir(1). Dünya sağlık örgütünün tanımına göre preterm doğum, 37. gebelik haftası tamamlanmadan canlı doğumla sonuçlanan gebelik olarak tanımlanır. Bu doğumlar şu şekilde sınıflandırılmıştır;

- Aşırı erken preterm (28. haftadan önce)
- Çok erken preterm (28- 32. hafta arası)
- Orta ile geç preterm (32-37. hafta arası) (2).

Dünyada her yıl yaklaşık olarak 15 milyon bebeğin preterm olarak dünyaya geldiği bildirilmektedir ve her geçen gün bu sayı artmaktadır. 2015 te 5 yaş altı yaklaşık 5.941 milyon bebek ölümünden 2.681 milyonu yenidoğan döneminde gerçekleşmiştir. Yenidoğan dönemde görülen ölümlerinin birinci nedeni preterm doğuma bağlı gelişen komplikasyonlardır. Aynı şekilde beş yaş altı çocuk ölümlerinin birinci nedeni de yine preterm doğuma bağlı gelişen komplikasyonlardır(3). Preterm doğum perinatal/neonatal kayıpların %70’inden sorumlu tutulmaktadır ve uzun dönemde preterm doğum mental retardasyon, gelişme geriliği, serebral palsi, nöbet bozuklukları, körlük, sağırılık gibi nörolojik; kronik pulmoner hastalık ve prematuriteye bağlı retinopati gibi nörolojik olmayan pek çok komplikasyona sebep olmaktadır(4).

Tablo 1 :2015 yılında Nedene ve Nedene Özel Tahmini ölüm sayıları(3).

Çocuk Yaşı (1-59 ay)	Tahmini ölüm sayısı (milyon)	Spesifik ölüm nedeni oranı (her 1000 canlı doğum başına)
Preterm Doğum Komplikasyonları kaynaklı	1.055 (0.935-1.179)	7.556 (6.696-8.442)
Pnömoni kaynaklı	0.921 (0.812–1.117)	6.594 (5.815–7.996)
İntrapartum ile ilişkili olaylar	0.689 (0.598–0.778)	4.934 (4.283–5.569)
İshal kaynaklı	0.526 (0.418–0.691)	3.768 (2.992–4.950)
Sepsis/Menenjit kaynaklı	0.517 (0.408–0.647)	3.699 (2.922–4.634)
Doğuştan Anormallikler	0.512 (0.455–0.606)	3.666 (3.256–4.338)
Diğer Nedenler	0.841 (1.602–2.051)	6.020 (11.467–14.682)
Yenidoğan Yaşı (0-27 gün)		
Preterm Doğum Komplikasyonları kaynaklı	0.943 (0.832–1.066)	6.753 (5.959–7.632)
İntrapartum ile ilişkili olaylar	0.631 (0.550–0.723)	4.520 (3.937–5.177)
Sepsis/Menenjit kaynaklı	0.402 (0.280–0.522)	2.875 (2.005–3.739)

Erken doğumların patofizyolojisinin tam olarak açıklığa kavuşturulamaması bu doğumları durdurmanın ve bu sorundan kaynaklanan olumsuzlukları ortadan kaldırmanın önündeki en büyük engel olarak durmaktadır. Preterm doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; genetik faktörler, hormonlar, immun sistem, vasküler sistem, sinir sistemi, fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, infeksiyon (L.monocytogenes, streptokoklar, idrar yolu infeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16, anne yaşı >35, düşük sosyoekonomik kültür düzeyi yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü ve bazı ilaçlardır(1).

Preterm doğum günümüzde kalıtsal bir sorunu olmayan fetüsün geleceğini belirleyen önemli bir faktördür. Preterm doğmuş bir bebek için birincil hedef onu hayatta tutabilmek, daha sonra ise hayatının ileri aşamalarında yaşam kalitesini iyileştirmektir. Preterm doğan birçok bebeğin yaşıtlarına göre gelişimleri geri kalmaktadır.

Preterm doğumu başlatan uterin kasılmalarına sebep olan yapılar tam olarak anlaşılamadığı düşünülmektedir. Her ne kadar tanıda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunluk ve açıklık ölçümü, bakteriyel vajinoz aranması veya fetal fibronektin taraması önerilmişse de hiçbirinin preterm doğumu önceden tahmin etmede gücü kanıtlanmamıştır.(5, 6)

Günümüzde, yenidoğan bakım olanaklarının artmasıyla birlikte prematür doğanların prognozunda ciddi gelişmeler olmasına karşın preterm doğum oranlarında azalma olmamıştır. Preterm doğumların neden olduğu sorunlarla baş edebilmek için preterm doğumların engellenmesi gerekmektedir. Bunu başarabilmek için gebelik öncesi dönemde ve erken gebelik döneminde risk faktörleri belirlenmeli ve bu doğrultuda gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.

Bu çalışmamızda bir salgı proteini olan Prolince zengin asit proteini (PRAP-1) in erken doğumdaki rolünü incelemek amacıyla erken doğum yapan annelerde PRAP-1 düzeyleri belirlenmiştir. PRAP-1 hamileliğin ilerleyen dönemlerinde uterusu bol miktarda eksprese edilmektedir.(7). Bununla birlikte hamile uterusunda PRAP1 ekspresyonunun düzenlenme mekanizmaları ve fonksiyonu hala belirsizdir(7).

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Preterm Doğum

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanımına göre preterm doğum (PD), 37. gebelik haftasından önce ve son adet tarihinden itibaren 259. günden önceki canlı doğumla sonuçlanan gebelik olarak tanımlanır. Erken doğum birçok farklı nedenle gerçekleşebilir. Erken doğumların birçoğu spontan gelişir. Ancak bir kısmı tıbbi veya tıbbi olmayan nedenlerle doğumun beklenenden önce başlatılması veya sezeryan doğum ile gebeliğin sonlandırılmasından kaynaklanır(2).



Resim 1 : 26. Haftada Doğan Aşırı Erken doğmuş bir bebek (8)

Preterm doğum bebek, yenidoğan morbiditesi ve mortalitesini yükselten sosyal ve ekonomik maliyetleri olan bir süreçtir. Preterm doğum, maternal ve yenidoğan kliniklerinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir.

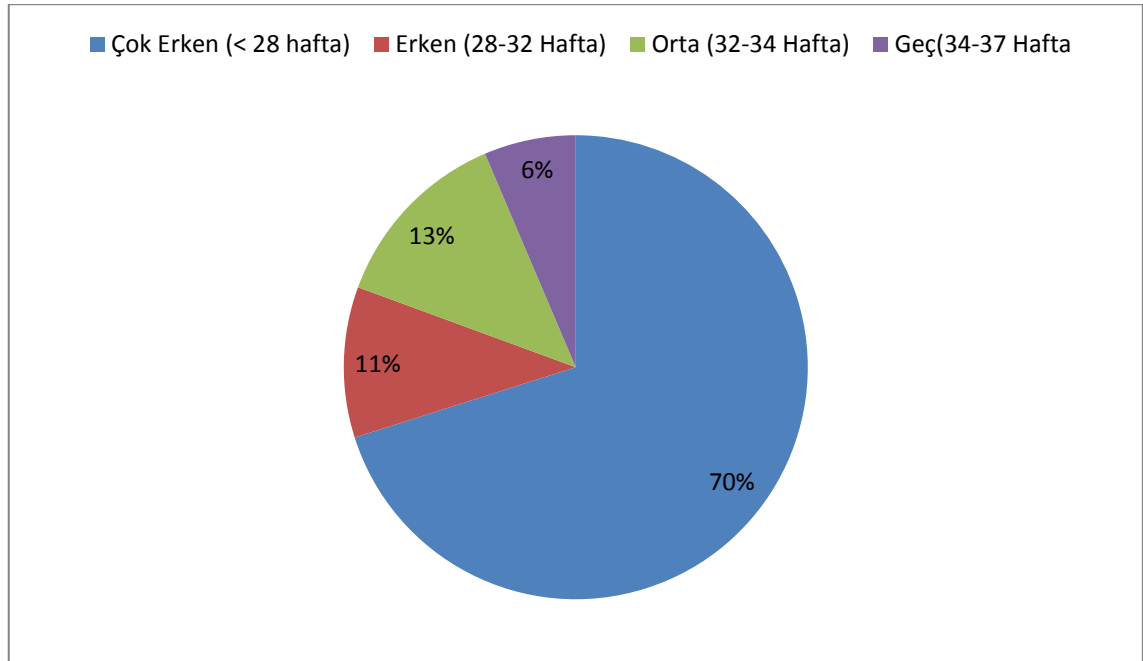
Son 20 yılda perinatal bakım hizmetlerindeki önemli ilerlemelere rağmen, erken doğum hızı giderek artmıştır. Neonatal yoğun bakım hizmetleri sağlık ile ilgili maliyetlerde ciddi bir orana sahiptir. Yoğun bakım hizmetlerinin ekonomik yük getirmesi nedeni ile iyi bir yaklaşımla preterm doğumlar engellenmeli, neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanıya önem verilmelidir.(9)

2.1.1. Erken Doğum Prevalansı

Dünya çapında preterm doğum oranının yaklaşık %11 olduğu ve her yıl yaklaşık 15 milyon yenidoğan bebeğin preterm olarak dünyaya geldiği tahmin edilmektedir.(10). Her ülkenin erken doğum sıklığı birbirinden farklı olmakla birlikte genel olarak tüm gebeliklerin %8-10'u preterm doğumla sonuçlanmaktadır. 2010 yılında tahminen 14.9 milyon bebek (12.3-18,1 milyon) erken doğmuştur ve dünyadaki tüm canlı doğumların %11.1'i kadardır. Bazı Avrupa ülkelerinde bu oran yaklaşık %5 iken, bazı Afrika ülkelerinde %18'e yükselmiştir(11).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2011 yılında preterm doğum oranı % 11.7 iken şu anda en yüksek sayıda preterm doğum gerçekleşen on ülkeden biridir(11). Preterm doğumların % 84'ü 32-36 hafta aralığında, %10'u 28-32 hafta aralığında, % 5'i 28. haftanın altında gerçekleşmektedir(12).

Yapılan çalışmalarda Türkiye'de erken doğum prevalansının %17.3 olduğu saptanmıştır(9). Çalışmalar ışığında dünyada ve Türkiye'de erken doğum oranlarının arttığı söylenebilir. Erken doğumun gerçek prevalansı verilerin doğruluğu kesin olmadığından bilinmemektedir.



Şekil 1 : ABD’de 2013 yılı Erken Doğumların Dağılımı (13)

2.1.2. Erken Doğum Epidemiyolojisi

PD etnik gruplar arasında farklı oranlarda görülmektedir(14). 2013 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde tüm ırkların preterm oranı % 11.4 ve preterm oranı ırklara göre sıralandığında Siyah ırk %16.0, Amerikan Kızılderilisi veya Alaska yerlisi %13.1, Beyaz ırk %10.5, Asya veya Pasifik Adalı %10.2 olduğu bildirilmiştir(15). Preterm doğum oranlarındaki bu farklılıklar, genetik yapının değişimi, ekonomik durumun getirdiği kültür ve yaşam biçimi farklılıklarının bir göstergesi olduğu düşünülebilir(15).

Preterm doğum, ilk 28 gün içindeki (neonatal) ölümlerin en büyük sebebidir. Dünyada yıllık 1 milyonun üzerinde olan neonatal ölümlerin %27'sinden sorumludur (16). Gestasyonel yaş düştükçe neonatal mortalite riski artmaktadır(17). Preterm doğum neonatal morbidite, serebral palsi, zor öğrenme, görme bozuklukları gibi sinirsel gelişim defektlerini içeren uzun dönem bozukluklardan ve ayrıca yetişkin dönemde kronik hastalık risk artışından sorumludur.(18) Dolayısıyla preterm doğum, çocuklarda ve bebeklerde kısa ve uzun dönem morbiditenin etkin belirleyicisi olmayı sürdürmektedir.

2.1.3. Erken Doğum Etiyolojisi

Preterm doğuma neden olduğu düşünülen sebepler genel anlamda; geçmişte preterm eylem öyküsü, yaşam biçimi bozuklukları, stres, uterin faktörlerde bozukluklar ve enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırılabilir(19).

Tablo2: Preterm Doğumu Hazırlayan Faktörler (19).

Hikaye

Daha önce preterm doğum yapmış olmak.

Bozuk yaşam biçimi

Annenin az kilo almasına neden olan kötü beslenme

Sigara içmek.

Yasadışı ilaç kullanmak. (kokain vs.)

Stres

Duygusal stres

Uzun, yorucu seyahatler

Evde 2 ya da daha fazla çocuğun olması.

Ağır iş- çalışma

Bozuk uterin faktörler

Kan Akımında azalma:

Ablasyo plasenta

Diyabet

Renal hastalık

Kardiyovasküler hastalık

Preeklamsi

Uterusun aşırı gerilmesi

Çoğul gebelik

Polihidroamniyos

Abdominal travma

Abdominal ameliyatlar

Erken membran rüptürü

Uterin anomalilerine neden olan Dietilstilbestrol (DES)'e anne karnında maruz kalma

Servikal Yetmezlik

Uterin anomaliler

Enfeksiyonlar

Üriner Sistem

Vajina/uterus/fetüs

Ateşli hastalıklar

2.1.4. Erken Doğum Risk Faktörleri

2.1.4.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri(Majör Olanlar)

- Son doğum preterm. %20 risk
- Son iki doğum preterm. %40 risk
- İkiz Gebelik. %50 risk
- Uterus Anomalileri
- Servikal Anomaliler
 - Servikal hasar
 - Myomlar
- **Şimdiki Gebelikteki Faktörler**
- Tekrarlayan Antepartum Kanama
- Araya giren bir hastalık

2.1.4.2. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri(Minör Olanlar)

- Etnisite (Siyah Kadınlar)
- Kötü Sosyoekonomik durum
- Eğitim

2.1.4.3. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

- Sigara kullanımı
- Kötüye kullanılan ilaçlar
- Vücut kütle İndeksinin 20 den düşük olması
- Gebelikler arası sürenin az olması <1 yıl (20).

2.1.5 Erken Doğumun Patofizyolojisi

Erken doğum genel olarak birçok etmenli etiyojisi olan bir durum olarak ifade edilmektedir. Preterm doğum süreci ya gebelik boyunca uterus kasılmasını önleyen mekanizmaların birinde meydana gelen bozulma ile ya da doğumu başlatan mekanizmalardan birinin erken uyarılması ile başlar(21). Bu açıdan bakıldığında medikal, sosyo-demografik faktörler ve obstetrik etmenlerin bileşimi uterin kontraksiyonların başlamasına neden olduğunu söylemek mümkün olabilecektir. Kimi gebeler açısından yalnızca bir risk faktörü erken doğumun başlamasına sebep olurken, kimi gebelerde birkaç tane risk faktörüyle erken doğum başlamaktadır(22) .

Klinik ve laboratuvar bulgulara göre bazı patojenik süreçler, spontan preterm doğum eylemi ve preterm doğuma sebep olabilmektedir. Bunlar;

a) Stres,

- b) Enfeksiyon,
- c) Uterin Fonksiyonlarında değişimler,
- d) oğul Gebelik
- e) Abdominal Operasyonlar

Bu mekanizmalar servikal kısalmaya yol açabilir ve Erken Doğum Tehdidi (EDT) veya Preterm Erken Membran Rüptürü (PROM), klinik belirtiler görülmeden önce başlayabilir(23).

a) Stres

Fiziksel stres veya duygusal stres plasentanın fonksiyonlarını ve uterusu etkileyen katekolaminlerin salınmasını başlatabilir(19).

b) Enfeksiyon

Bakteri kaynaklı endotoksinler interleukinin salınmasını başlatarak doğrudan ve ya dolaylı yoldan prostaglandin salgılanmasını başlatabilirler.

c) Uterin Fonksiyonlarındaki değişimler

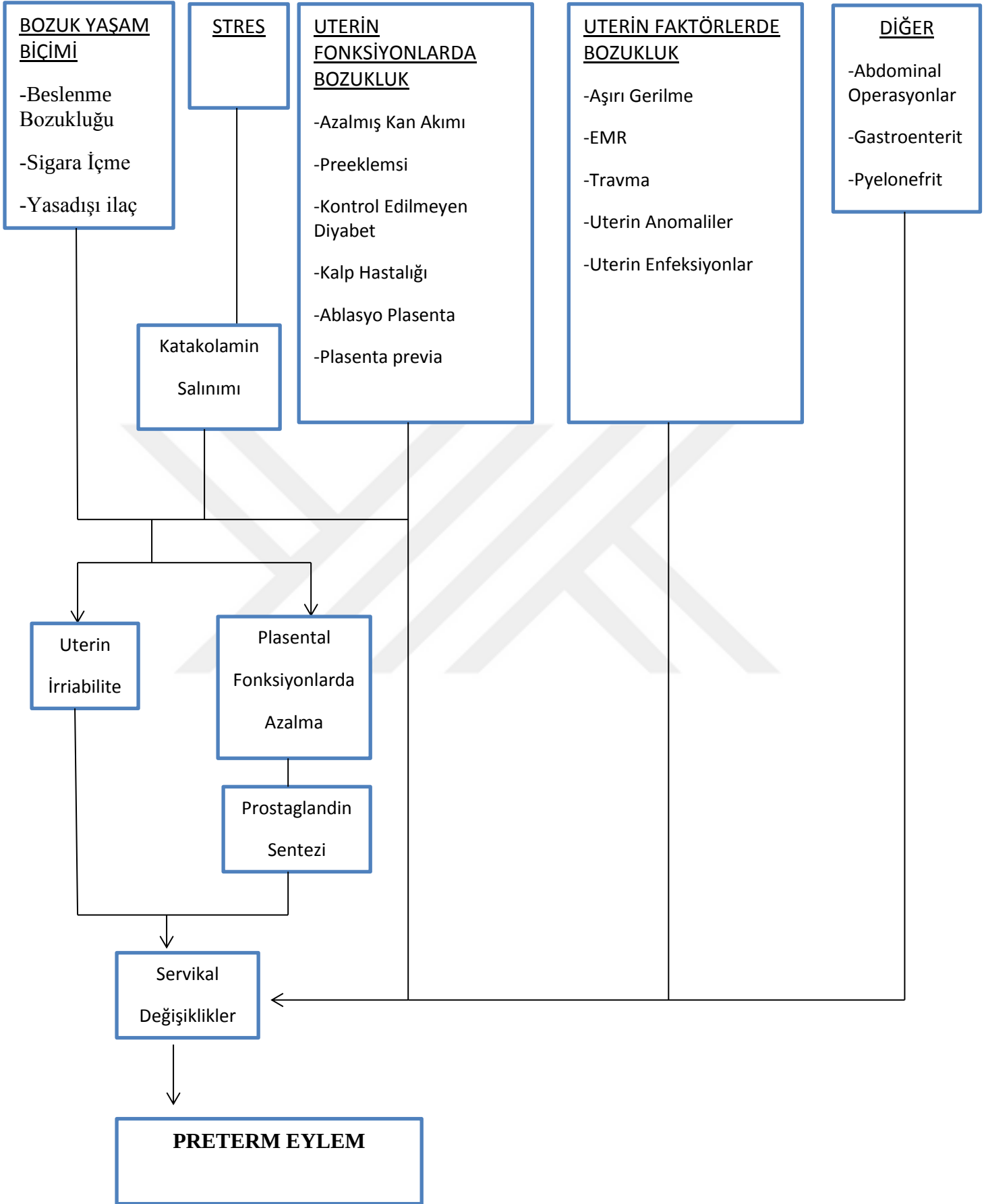
Myometrial gerginlik gibi fiziki stresörlerin ortamda varlığı veya uterus veya fetal membranların travmaya uğraması, lizozomlardan fosfolipaz A2 salınımı sonucuna neden olabilir. Prostaglandin retimi ile myometriumun kasılması uyarılır. Erken membran rüptürü (EMR), abdominal travma, uterusun anomaliler, uterusun aşırı gerilmesine neden olan çoğul gebelikler ve polihidroamniosa bağlı EDT bu şekilde preterm eylemin oluşmasına zemin hazırlar. Uterusun ihtiyaı olan kan akımını azaltan durumlar, uterusun iritabilite ve plasentanın işlevinde bozulmaya neden olur. Bu durum preterm eylemin başlamasına neden olabilir (19).

d) oğul Gebelik

oğul gebeliklerde uterusun çoklu fetüs nedeniyle aşırı gerilmesi uterusun iritabilitesinin artmasına neden olur. Bu durum preterm doğum için tetikleyici faktör olabilir (19).

e) Abdominal Operasyonlar

Gebelerde acil cerrahi operasyon zorunluluğu annenin ve çocuğun sağlığını tehdit eden bir durumdur. İyileşme evresinde artan prostaglandin üretimi preterm eylem kontraksiyonlarını arttırdığı düşünülmektedir (19).



Şekil 2 Preterm Eylemin Nedensel Faktörlerinin Patofizyolojik Etkileri (19).

2.1.6 Erken Doğumda Tedavi

Preterm doğumun kesin nedeni bilinmediğinden spesifik bir tedavi yapılamamaktadır. Tedavinin ve bakımın amacı, uterin perfüzyonunu optimum düzeyde tutmak, kontraksiyonların oluşmasına engel olmak ve fetusun sağlığını sürdürmektir. Erken doğum eyleminin başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin bağlı olduğu en önemli etken servikal değişiklik oluşmadan erken tanının konulmuş olmasıdır(19)

Erken doğum olduğu sanılan vakaların birçoğunun aslında erken doğum olmadığı görülmüştür. Tokoliz tedavisine başlamak için acele edilmemelidir. Yatak istirahati, sedasyon, hidrasyon uygulanan hamilelerde, bir saat sonrasında kontraksiyonların devam etmesi durumunda tokolize düşünülmelidir. Herhangi bir tedavi uygulanmadan da kontraksiyonlar kendiliğinden durabilmektedir. Tokolize karar vermeden önce bu aşamaların tamamlanmış olması gerekmektedir(21)

2.1.6.1. Yatak İstirahati

Preterm doğum düşünülen vakalarda akla ilk gelen tedavi şekli evde veya hastanede yatak istirahatidir. Yatak istirahati verilen hasta için erken doğum riskinin azaldığı düşünülse de bu konuda destekleyici kanıtlar sınırlıdır(24).

2.1.6.2. Sedasyon

Erken doğum tehdidinde sedatiflerin verilmesi mevcut olan anksiyete ve korkuyu azaltabilir ama yenidoğan da yol açabileceği risklere karşı dikkatli olunmalıdır (25).

2.1.6.3. Hidrasyon

Hidrasyon tedavisi ile uterusta kan akımı artar, desidual lizozomlar stabilize olur. Prostaglandin yapımı, antidiüretik hormon ve oksitosin salgılanması azalır. Ancak erken doğum eylemi tedavisinde rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Tokolize karar verilirse çok fazla sıvı alan hastada pulmoner ödem riskinin arttığı belirtilmiştir(26).

2.1.6.4. Tokolitik Ajanlar

Preterm doğum belirtileri gösteren hastalarda tokolitik ilaçlar uterin kontraksiyonlarını durdurmak için kullanılırlar. Tokoliz tedavisi için en uygun gebelik

haftasının 24-34. Gebelik haftası olduğu belirtilmektedir(27). Preterm eylemi yavaşlatmak için kullanılan ilaçların ciddi yan etkilerinin varlığı ve ilaç tedavisinin etkisinin olmadığı yönündeki istatistiki bilgiler bu tedaviyi tartışmalı hale getirmektedir(19). En sık kullanılan tokolitik ajanlar;

- Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri
- Magnezyum Sülfat
- Kalsiyum Kanal Blokerleri,
- Siklooksigenaz Enzim İnhibitörleri
- Oksitosin Reseptör Blokerleri (28).

2.2. Prolince Zengin Asidik Protein 1 (PRAP1)

2.2.1. PRAP1 Yapısı

Prolince zengin Asidik Protein 1 (PRAP1) , insanda 151, farelerde 149, ratlarda 152 aminoasitten oluşan bir salgı proteinidir. Proteinin amino ucundaki ilk 20 aminoasitlik kısmı sinyal peptidi olarak işlev görür ve geri kalan kısmı hücre dışına salgılanır (Şekil 4). PRAP1 proteinin amino asit dizisi herhangi bir proteinin amino asit dizisi ile homoloji göstermemektedir. Kromatografik yöntemlerle yapılan incelemelerde moleküler ağırlığı tahmin edilenden (yaklaşık 17 kDa) fazla bulunmuş olup bu durum proteinin sabit bir üç boyutlu yapıya sahip olmayan bir düzensiz protein olduğu şeklinde değerlendirilmiştir(29). PRAP1 ilk olarak 1997 yılında diferansiyel hibridizasyon yoluyla hamile olmayan ve geç hamile uterustan birbirini tamamlayan DNA problemleri ile ayrılmıştır(30). PRAP1 insan karaciğeri böbrek, gastrointestinal sistem ve serviksin epitel hücrelerinde bol miktarda eksprese edilmiştir(31).Gebeliğin son dönemlerinde uterusta bol miktarda bulunur, ancak doğumdan sonraki 3 gün içinde uterustan kaybolur. Bu nedenle önceleri gebeliğe özgü uterus proteini (PSUP) olarak adlandırılmıştır(30).

Sinyal peptidi

Olgun PRAP1 peptidi

10	20	30	40	50
MKRFLLATCL	VAALLWEAGA	APAHQVPVKT	KGKHFPEQE	TEKVWDTRAL
60	70	80	90	100
EPLKDNQLG	PLLPEPKQKP	AAAEKRPDA	MTWVETEDIL	SHLRSPLQGP
110	120	130	140	149
ELDLDSIDHP	MSDDVQDEEV	PQSRPILYRQ	VLQGPEEDLD	HLAHSMEDS

Şekil 3 : PRAP1'in farelerde aminoasit dizilimi (29).

2.2.2. PRAP1'in İşlevi

PRAP1'in işlevi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda çok farklı işlevleri olabileceği bildirilmektedir. PRAP1 proteininin işlevi ile ilgili ilk çalışmada proteinin embriyonun implantasyonda rolü olduğu bildirilmiştir(7). PRAP1 ekspresyonunu östradiol (E2) ile artarken progesteron ile düştüğü bildirilmiştir(7). Oksidatif stres karşı koruyuculuğunu araştıran bir çalışmada gastrointestinal epitel hücrelerini oksidatif stresin etkilerinden koruduğu rapor edilmiştir(29). Ancak yapılan araştırmalar tümör hücrelerinin büyümesini engellediğini, hücreleri apoptozdan koruduğu yönündedir(32).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi ve Kontrol grubu oluşturulması

Bu çalışma 21.07.2020 tarih ve 2020/7-54 sayılı Etik Kurul onayından sonra Eylül 2020 – Mayıs 2021 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde erken doğum yapan 25 anne ile aynı klinikte takipli ve term doğum yapan 25 anne olmak üzere toplam 50 gebe ile gerçekleştirildi.

Olgularımız 28.-35. gebelik haftaları arasında erken doğum tanısı konarak takip edilen ve erken doğum yapan bireyler preterm, normal zamanında doğum yapan bireyler ise kontrol grubu olarak adlandırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

- Doğumun gebelik haftasının 24-37. haftalar arasında olması,
- 10 dakikada 2 ve üzerinde düzenli uterin kontraksiyonun olması,
- Servikal yetmezlik olmaması ve servikal serklaj yapılmamış olması,
- Tekiz gebelik olması,
- Fetal distres, bilinen fetal anomali ve intrauterin gelişme geriliği olmaması,
- Ultrasonorafi ve/veya 'nonstrestest' (NST)'de fetal kalp atımının pozitif olması,
- Herhangi bir tedavi başlanmamış olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak;

- Erken doğumun dışarıdan bir müdahale ile ya da enfeksiyon kaynaklı gerçekleştirilmiş olması

3.2. Kan örneklerinin alınması

Gerekli olan kan örnekleri her iki grupta doğum eylemi tamamlandıktan hemen sonra hastalara herhangi bir tedaviye başlanmadan önce alındı.

Kan örnekleri 1500Xg devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, serum örnekleri ayrılarak analizlerin yapılacağı Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na ulaştırıldı ve analizin yapılacağı zamana kadar – 20 ° C'de muhafaza edildi. Her iki gruptan çalışma kanı ile eş-zamanlı alınan kan örneklerinde

hemogram ve doğum bilgileri Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyonundan alınarak kaydedildi.

3.3. Cihazlar ve ELISA Kiti

Araştırmamız Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Analizlerde kullanılan cihazlar, otomatik ve normal pipetler, santrifüj aleti, deiyonize su da anabilim dalımız tarafından tedarik edildi.

Cihazlar:

ELISA Yıkama : Biotek Instruments EL x 800 (Almanya)

ELISA Optik Okuyucu : Biotek Instruments Reader EL x 50 (Almanya)

Santrifüj : Hettich Universal 320 (Almanya)

Girdap karıştırıcı : Velp Scientifice 230 (istanbul, Türkiye)

Sıcak su banyosu : Lab Companion (Palm Bay, ABD)

Derin dondurucu : Elcold Lab 85 (Hobro, Danimarka)

Otomatik Pipet (20-100µL) : Socorex (Ecublens, İsviçre)

Otomatik Pipet (200-1000µL): Socorex(Ecublens, İsviçre)

Etüv : W.C. Herause Hanau (Almanya)

Çalkalayıcı : Heidolph Titramax 101

Kimyasal madde ve kitler

Kit Adı: Human (PRAP1) ELISA Kit

Marka: SunRed, Çin Halk Cumhuriyeti

Katalog No: 201-12-7254, Lot No:202104

Duyarlılık: 0.125 ng/ml

Tespit aralığı: 0.15 ng/ml-30 ng/ml

3.4. Serum PRAP1 düzeylerinin ölçülmesi

Serum örneklerinde PRAP1 düzeyleri ticari ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Standartlar kitte belirtildiği şekilde hazırlanıp örnekler işlendikten sonra gerekli inkübasyon ve yıkama aşamalarından sonra 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okutuldu. Elde edilen değerler bilgisayar ortamına kaydedildi ve tüm olguların ortalama, standart sapma ve standart hata değerleri hesaplanarak, istatistiksel analizleri gerçekleştirildi.

Analizlerin yapılacağı gün numune ve kitlerin oda sıcaklığına gelmesi için önceden hazırlık yapıldı. Hazırlanan numuneler mikropalakalardaki kuyucuklara eklendi. Her kit için içeriğindeki yönergeler takip edilerek bütün basamaklar tamamlandı. Tepkime sonrasında renklendirme sürecini takiben reaksiyon durdurucu çözelti kullanılarak analiz bitirildi ve her bir kuyucuğa ait optik dansite yoğunluk değeri okunarak kaydedildi. Daha sonra oluşturulan standart eğri yardımı ile hesaplamalar yapılarak konsantrasyon değerleri saptandı.

3.5. Prensip

Çalışmada sandviç ELISA yöntemi ile çalışan 96 kuyucuklu kit kullanıldı. Bu yöntemde PRAP1 proteini mikropalakaya bağlı olan antikor tarafından kuyucuklara bağlanır. Daha sonra biyotin bağlanmış anti-PRAP1 antikoru eklenerek bağlanması sağlanır. Sonrasında streptavidin–HRP (horseradish peroksidaz) çözeltisi ilave edilerek 60 dakika 37 °C’de inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış olan antikorlar yıkanarak uzaklaştırılır. Kromojen madde eklenerek 37 °C’de 10 dakika tepkimeye bırakılır. Reaksiyonu durdurucu çözelti eklenerek oluşmuş olan mavi renk sarıya dönüştürür. Meydana gelen rengin absorbansı analizi yapılacak madde konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Renk şiddeti belirlenmiş dalga boyunda ELISA okuyucuda okunur.

İstatistiksel Analiz: Veriler IBM SPSS 16.00 paket programına kaydedildi ve analizi yapıldı. Normallik dağılımına bakıldı. Non parametrik testlerden Mann Whitney U ve Ki - kare testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verildi. Analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Serum PRAP1 medyan değeri kontrol grubunda 13.56 ng/ml, erken doğum grubunda 9.11 ng/ml olarak bulundu ($p=0.345$, Tablo 3). Serum PRAP1 ortalaması kontrol grubunda 20.06 ng/ml, erken doğum grubunda 15.76 ng/ml olarak bulundu ($p=0.273$, Tablo 3). Medyan ve grup ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte her iki değer de erken doğum grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Tablo 3. Serum PRAP1 düzeyleri.

Değişken	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		Mann-Whitney U Test	p
	Medyan	ort±sd	Medyan	Ort±sd		
PRAP-1 Düzeyi	13,56	20,06±17,20	9,11	15,76±14,53	256,000	0,273

Kontrol grubunun doğum haftası 40.04 ± 1.24 iken erken doğum grubunda 34.80 ± 2.19 olarak bulundu ($p=0.00$). İki grubun yaş ortalaması arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte erken doğum grubunda 28.92 ± 5.68 , kontrol grubunda ise 29.48 ± 6.19 olarak bulundu ($p= 0.719$, Tablo 4).

İki grubun VKİ değerleri, gravide, parite, abortus, yaşayan ve ölen çocuk sayıları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol grubu ve vaka grubu sosyodemografik veriler.

Değişken	Kontrol Grubu (n=25)		Vaka Grubu(n=25)		İstatiksel değer	
	ort±sd	Medyan	ort±sd	Medyan	Non W. U Test	P
Doğum Haftası	40,04±1,24	-	34,80 ±2,19	-	107,705	0,00
Yaş	29,48±6,19	-	28,92±5,68	-	294,000	0,719
Gravide	3,00±1,95	3	2,56±1,52	2	275,500	0,461
P	1,64±1,52	2	1,36±1,58	1	279,000	0,502
A	0,36±0,81	0	0,24±0,66	0	297,500	0,664
Y	1,40±1,44	1	1,24±1,26	1	297,500	0,762
Ö	0,20±0,50	0	0,18±0,47	0	298,500	0,652
Boy	160,68±6,65	-	161,72±5,94	-	280,000	0,526
Kilo(kg)	68,12±12,01	-	64,48±11,81	-	255,500	0,268
VKİ(kg/m ²)	26,42±4,52	-	24,60±4,02	-	235,000	0,133
Aylık Gelir(TL)	2632,00±876,88	-	2776,00±1205,29	-	298,000	0,754

(VKİ: Vücut kitle indeksi, G:gravida, P:parite, A:abortus, Y:yaşayan, Ö: ölen, n:sayı)

Ek hastalık varlığı bakımından karşılaştırıldığında kontrol grubunda 1, vaka grubunda 6 annede en az bir ek hastalık varlığı tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Ek hastalık varlığı.

Ek Hastalık				
	Var	Yok	Fisher Exact Test	p
Kontrol Grubu	1 (%14,3)	24 (%55,8)	4,153	0,098
Vaka Grubu	6 (%85,7)	19 (%44,2)		

Kontrol grubundaki bireylerin hiç birisinde preterm öykü bulunmazken erken doğum grubunda 6 annede (%24) daha önce preterm doğum olduğu bulundu ($p=0.00$, Tablo 6).

Sistolik ve diastolik kan basıncı ve WBC, hemoglobin, hematokrit, MCH, MCHC, RDW, PLT, PDW gibi hemogram parametreleri bakımından kontrol grubu ile erken doğum grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 6. Preterm öyküsü.

		Preterm Öyküsü			
	Var	Yok	Fisher Exact Test	p	
Kontrol Grubu	0 (%0)	25 (%56,8)	6,818	0,022	
Vaka Grubu	6 (%100)	19 (%43,2)			

Bebek doğum ağırlığı ortalaması kontrol grubunda 3321.90 ± 258.06 g, erken doğum grubunda 2606.80 ± 585.20 g olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$, Tablo 7).

Tablo 7. Kan basıncı ve hematolojik değerler.

Değişken	Kontrol Grubu	Vaka Grubu	İstatiksel değer	
	ort±sd	ort±sd	Non W. U Test	P
Sistolik Kan Basıncı	111,20±10,53	111,20±8,32	298,500	0,774
Diastolik Kan Basıncı	71,20±6,65	70,80±7,59	296,500	0,729
WBC	11,85±2,69	11,73±3,46	285,500	0,600
Hemoglobin	12,62±1,16	11,60±1,41	187,500	0,015
HTC	38,14±3,34	36,17±4,22	230,000	0,409
MCH	28,25±3,43	28,47±3,04	312,000	0,992
MCHC	38,14±2,31	32,11±1,83	226,000	0,093
RDW	14,25±3,16	13,13±1,05	230,000	0,109
PLT	227,00±47,45	203,37±52,51	238,000	0,148
PDW	21,12±1,16	19,91±4,28	230,000	0,109
Bebek Doğum Ağırlığı	3321,90±258,06	2606,80±585,20	62,500	0,000

Kontrol grubu ile erken doğum grubuna ait bebeklere ait Apgar 1 ve Apgar 5 skoru bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; p=0.462, p=0.883, Tablo 8).

Tablo 8. Apgar skoru.

Değişken	Kontrol Grubu	Vaka Grubu	İstatiksel değer	
	ort±sd	ort±sd	Non W. U Test	P
Apgar 1	7,95±0,21	7,88±0,43	243,000	0,462
Apgar 5	7,68±9,00	8,20±2,19	307,000	0,883

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen gebelikler erken doğum olarak tanımlanır.

Gebeliğin 20 - 37. haftaları arasında sık ve güçlü uterus kasılmalarının gerçekleşmesi ise erken doğum eylemi olarak tanımlanır ve bu eylemlerin hemen yarısı erken doğum ile sonuçlanmaktadır. Preterm doğum perinatal/neonatal kayıpların %70'inden sorumlu tutulmaktadır ve uzun dönemde preterm doğum mental retardasyon, gelişme geriliği, serebral palsi, nöbet bozuklukları, körlük, sağırılık gibi nörolojik; kronik pulmoner hastalık ve prematuriteye bağlı retinopati gibi nörolojik olmayan pek çok komplikasyona sebep olmaktadır(4).

Erken doğumların patofizyolojisinin tam olarak açıklığa kavuşturulamaması bu doğumları durdurmanın ve bu sorundan kaynaklanan olumsuzlukları ortadan kaldırmanın önündeki en büyük engel olarak durmaktadır. Preterm doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; genetik faktörler, hormonlar, immun sistem, vasküler sistem, sinir sistemi, fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, enfeksiyon (L.monocytogenes, streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16, anne yaşı >35, düşük sosyoekonomik kültür düzeyi yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü ve bazı ilaçlardır(1).

Preterm doğumu başlatan uterin kasılmalarına sebep olan yapılar tam olarak anlaşılamadığı düşünülmektedir. Her ne kadar tanıda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunluk ve açıklık ölçümü, bakteriyel vajinoz aranması veya fetal fibronektin taraması önerilmişse de hiçbirinin preterm doğumu önceden tahmin etmede gücü kanıtlanmamıştır(5, 6).

PRAP-1 hamileliğin ilerleyen dönemlerinde uterus bol miktarda eksprese edilmektedir.(7). Literatürde serum PRAP1 düzeyi ve erken doğum ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle mevcut çalışmanın özgün olduğu düşünülmektedir. Poteince zengin asidik protein 1(PRAP1), 151 amino asitten oluşan ve salgılanan bir protein olup ilk olarak term ve geç term gebelerde saptanmıştır, işlevi tam olarak bilinmemektedir(7). Gebeliğin son dönemlerinde uterus bol miktarda bulunur,

ancak doğumdan sonraki 3 gün içinde uterustan kaybolur. Bu nedenle önceleri gebespesifik uterus proteinin (PSUP) olarak adlandırılmıştır. PRAP1 proteini farede 149 ve ratta 152 aa büyüklüğündedir. Proteinin yapısında bolca prolin bulunduğu ve asidik karakterde olduğu için prolince zengin asidik protein 1 (proline-rich acidic protein 1: PRAP1) olarak adlandırılmıştır(33). PRAP1 mRNA'sı gebe farelerin uterusunda 12. Gününden doğuma kadar yüksek miktarlarda gözlenmektedir. Ancak doğumu takip eden 3 gün içerisinde tamamen kaybolmaktadır(30). PRAP1 proteininin embryo implantasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Farelerde anti-PRAP1 antikorları uygulaması implante fötüs sayısını önemli derecede düşürmüştür ve bu sonuç PRAP1'in implantasyonda ve gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir(7).

Bu çalışmamızda bir salgı proteini olan Prolince zengin asit proteini (PRAP-1) in erken doğumdaki rolünü incelemek amaçlanmıştır.

Mevcut çalışmamızda, erken doğum grubunda ortalama serum PRAP1 düzeyi 15,76 ng/ml iken kontrol grubunda 20,06 ng/ml olarak bulundu.

Farklı alanlarda yapılan çalışmalarda PRAP1 proteininin apoptoz, inflamasyon, gastrointestinal sistem ile ilgili bazı mekanizmalarda rol aldığı belirtilmiştir (29). PRAP1 yokluğunda dişi farelerde embriyonun implantasyonda kusur olduğu bildirilmiş ve bu bilgi PRAP1 proteininin implantasyonda ve gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir fonksiyonunu olabileceğini düşündürmüştür(7).

PRAP1 ekspresyonun gebelik süresince dalgalanmalar gösterdiği bildirilmektedir. PRAP1 ekspresyonunun estradiol (E2) tarafından arttığı, progesteron tarafından ise azaldığı bildirilmiştir(7)

Farelerde yapılan bir çalışmada PRAP1 mRNA'sının uterus epitelinde gebeliğin ilk gününde yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir(7). Bu sonuç, PRAP1 proteininin embriyo implantasyonunda önemli bir molekül olduğunu göstermektedir(7). Bir başka çalışmada gebelik süresince her gün ve doğum sonrası 4. günde farelerin uterus dokularında PRAP1 ekspresyonu incelenmiş ve implantasyondan doğuma kadar yüksek bulunmuş ve doğum öncesi pik yaptığı, doğumdan sonraki 4. günde ise 1000 kat azaldığı rapor edilmiştir(34). Bu bulgular erken doğumun moleküler sebepleri arasında PRAP1 protein düzeylerindeki düşüşün olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda da erken doğum yapan grupta PRAP1 düzeyleri düşük bulunmuş olup mevcut çalışmalarla uyum göstermektedir.

PRAP1 protein düzeylerinin erken doğum ile ilişkisinin açıklığa kavuşturulması amacıyla daha çok sayıda denek kullanılması ayrıca PRAP1 ile birlikte PRAP1 ekspresyonu üzerine etkili olan progesteron ve östrojen düzeyleri ile birlikte gebeliğin her üç trimesterinde farklı zamanlarda değerlendirilmesinin PRAP1 protein düzeylerinin erken doğumu önceden tahmin edilmesi için bir belirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. Vink J, Mourad M. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? *Semin Perinatol*. 2017;41(7):427-37.
2. WHO. Preterm Birth.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
4. Hole JW, Tressler TB. Management of preterm labor. *J Am Osteopath Assoc*. 2001;101(2 Suppl):S14-8.
5. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Seminars in neonatology* : SN. 2002;7(4):259-74.
6. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development*. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):562-7.
7. Xiong GF, Zhang YS, Han BC, Chen W, Yang Y, Peng JP. Estradiol-regulated proline-rich acid protein 1 is repressed by class I histone deacetylase and functions in peri-implantation mouse uterus. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;331(1):23-33.
8. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Bmj*. 2004;329(7467):675-8.
9. Ege E AB, Altıntuğ K, Ariöz A, Koçoğlu D. Spontan Preterm Doğum Sıklığı ve İlişkili Faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg)*. 2009;6:197-205.
10. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(1):e37-e46.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
12. CP Howson MK, JE Lawn. Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. March of Dimes, PMNCH,. 2012:61-2.
13. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73.
14. GÖKSEVER H KB, ERATA Y. Preterm Doğumlarda Epidemiyolojik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18(5):294-305. 2008.
15. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(1):1-65.
16. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC pregnancy and childbirth*. 2010;10 Suppl 1(Suppl 1):S1.
17. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics*. 2003;111(1):e61-6.
18. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9814):445-52.
19. Gilbert ES, Harmon, J.S. Çev. Ed: Taşkın, L. . Yüksek Riskli Gebelik ve Doğum El Kitabı. Ankara: Palme Yayıncılık s 540-581. 2011.
20. Glenn DP DJ, Black AY, Jones GD, Çeviri Demir SC, Gulec UK Eylem & Doğum. Akademisyen Kitabevi s 574-575. 2014.

21. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001;25(4):223-35.
22. Çetinkaya S, Biberoğlu EH, Kırbaş A, Danişman N. Prediction and Diagnosis of Preterm Delivery: Review. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2017;27(2):79 - 93.
23. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and biologic pathways of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):555.e1-5.
24. Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. The recommendation for bed rest in the setting of arrested preterm labor and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(2):165.e1-6.
25. REİS N. ERKEN DOĞUM EYLEMİ VE KLİNİK YOL (CLINICAL-PATHWAY) ÖRNEĞİ. *Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2001;4.
26. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):1020-37.
27. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):621-7.
28. Yücesoy G. Preterm Labor: Diagnosis And Management: Review. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2007;17(3):207 - 16.
29. Wolfarth AA, Liu X, Darby TM, Boyer DJ, Spizman JB, Owens JA, et al. Proline-Rich Acidic Protein 1 (PRAP1) Protects the Gastrointestinal Epithelium From Irradiation-Induced Apoptosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;10(4):713-27.
30. Kasik J, Rice E. A novel complementary deoxyribonucleic acid is abundantly and specifically expressed in the uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2):452-6.
31. Zhang J, Wong H, Ramanan S, Cheong D, Leong A, Hooi SC. The proline-rich acidic protein is epigenetically regulated and inhibits growth of cancer cell lines. *Cancer Res*. 2003;63(20):6658-65.
32. Huang BH, Zhuo JL, Leung CH, Lu GD, Liu JJ, Yap CT, et al. PRAP1 is a novel executor of p53-dependent mechanisms in cell survival after DNA damage. *Cell Death Dis*. 2012;3(12):e442.
33. Diao H, Xiao S, Zhao F, Ye X. Uterine luminal epithelium-specific proline-rich acidic protein 1 (PRAP1) as a marker for successful embryo implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2808-11 e1.
34. S T. Dynamic Expression Patterns of PRAP1 During Murine Gestation. 2020.