

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİŐİMİZDE SON İKİ YILDA ERKEN DOĞUM YAPAN
OLGULARIN MATERNAL FETAL AÇIDAN İRDELENMESİ

Dr. Emine ARSLAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİĞİMİZDE SON İKİ YILDA ERKEN DOĞUM YAPAN
OLGULARIN MATERNAL FETAL AÇIDAN İRDELENMESİ

Dr. Emine ARSLAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Turgay ŞENER

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Emine ARSLAN'a ait 'Kliniğimizde Son İki Yılda Erken Doğum Yapan Olguların Maternal Fetal Açından İrdelenmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Turgay ŞENER
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Üye

Prof. Dr. Sinan ÖZALP
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Üye

Doç.Dr.Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof.Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof.Dr. K. Turgay ŞENER'e, Prof.Dr. Başar TEKİN'e, Prof.Dr. Ömer T. YALÇIN'a, Doç.Dr. H. Mete TANIR'a, Dr. Tufan ÖGE'ye, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Arslan, E. Kliniğimizde son iki yılda erken doğum yapan olguların maternal fetal açıdan irdelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.

Preterm doğum, gebeliğin yaşayabilirlik sınırından sonra ve 37 hafta veya 259 günden önce doğumun gerçekleşmesi demektir. Preterm doğumlar perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinataloji Ünitesi'nde Ocak 2008 ile Ocak 2010 tarihleri arasında, 20 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında preterm doğum yapmış, 213 hastadan dosyasına ulaşılabilen 185'i ve bu gebelikler sonucu doğmuş olan yenidoğanlar dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak sağlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan, 3'ü (%1.6) 18 yaş ve altı, 156'sı (%84.3) 19-34 yaş arası, 26'sı (%14.1) 35 yaşın üzerindedir. İlk gebeliğinde başvuran 87 (%47), ikinci gebeliğinde başvuran 41 (%22.2), üçüncü gebeliğinde başvuran 26 (%14.1), dördüncü gebeliğinde başvuran 17 (%9.2), beşinci ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 14 (%7.5) olgu mevcuttu. Çalışmamızda preterm doğum oranı %19 idi. Preterm doğumların %51.9'u preterm eylem, %7'si EMR, %38.9'u ise maternal-fetal problemler nedeniyle gerçekleşmişti. Doğum haftası ile yenidoğan dönemine ait komplikasyonlar değerlendirildiğinde, gestasyonel yaş azaldıkça intrakranial kanama ($p<0.01$), konvülsiyon ($p<0.001$), RDS ($p<0.001$), entübe edilme ($p<0.001$), mortalite ($p<0.001$), surfaktan ihtiyacı ($p<0.001$), yenidoğan retinopatisi ($p<0.001$) gibi komplikasyonların arttığı görüldü. Preterm eylemde olan ve erken membran rüptürü olan hastalarda başvuruda servikal açıklık arttıkça, antenatal kalış süresinde yani doğuma kadar geçen sürede anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. Tokolitik tedavi başlanan 11 hastada ya tokolitik ajan değiştirilmek zorunda kalındı ya da tedaviye yeni bir tokolitik eklendi. Çoğul preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 31.2 ± 3.8 hafta, ortalama doğum haftası 31.9 ± 4.1 hafta iken, çoğul olmayan preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 32.9 ± 3.5 ve ortalama doğum haftası 33.5 ± 3.4 hafta idi.

Anahtar Kelimeler: Preterm doğum, preterm eylem, maternal fetal morbidite, mortalite.

ABSTRACT

Arslan, E. Maternal and fetal evaluation of the preterm delivery cases of our clinic in the last two years, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Obstetrics and Gynecology, Eskisehir, 2011. Preterm birth (PTB) refers to a birth that occurs before 37 completed weeks or less than 259 days of gestation. Preterm birth is the major cause of perinatal morbidity and mortality. Hundred eighty-five of 213 patients who had preterm birth between 20 weeks and 36 weeks and 6 days between the period of January 2008 and January 2010 in Department of Obstetrics and Gynecology of Osmangazi University School of Medicine and their newborns were included into the study. Three of the patients (1.6%) were younger than 18, 156 (84.3) were between the ages of 19 and 34, 26 (14.1%) were older than 35 years. Eighty-seven (47%) patients were in their first pregnancy, 41 patients (22.2%) were in their second pregnancy, 26 (14.1%) patients were in their third pregnancy, 17(9.2%) patients were in their fourth pregnancy and 14 (7.5) patients were in their fifth or over pregnancies. Nineteen per cent of births in our study was preterm. The etiological factors were preterm labor (51.9%), preterm rupture of the membranes (7%) and maternal-fetal indication (38.9%). When the gestational age at birth and complications of newborn were evaluated; it was observed that complications like intracranial hemorrhage ($p<0.01$), convulsions ($p<0.001$), RDS ($p<0.001$), the need of intubation ($p<0.001$), mortality($p<0.001$), surfactan requirement ($p<0.001$), retinopathy of newborn ($p<0.001$) were increased with decreasing gestational age. The length of antenatal hospital stay of the patients with preterm labor and preterm rupture of membranes was significantly less when the cervical dilatation at the time of application was more. Tocolytic treatments of 11 patients were changed or another tocolytic was added to the treatment. In the multiple pregnancies mean application time to hospital was 31.2 ± 3.8 gestational weeks and mean gestational age at the birth was 31.9 ± 4.1 but it was 32.9 ± 3.5 and 33.5 ± 3.4 respectively for the single pregnancies.

Key Words: Preterm birth, preterm labor, maternal fetal morbidity, mortality.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans, Perinatal Morbidite ve Mortalite	3
2.2. Doğum Eyleminin Fizyoloji 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. Etyoloji	14
2.5.1. Yaşam Tarzı ve Alışkanlıklar	15
2.5.2. Maternal Yaş ve Parite	15
2.5.3. Uterin Anomaliler	16
2.5.4. Obstetrik Komplikasyonlar ve Maternal Hastalıklar	16
2.5.5. Cerrahi Girişim	17
2.5.6. Erken Membran Ruptürü	17
2.5.7. Ürogenital Sistem Enfeksiyonları	17
2.5.8. Preterm Doğum Öyküsü	19
2.6. Yüksek Riskli Grupların Saptanması	20

	Sayfa
2.7. Preterm Eylem Tanısı	22
2.7.1. Preterm Eylemin Klinik Göstergeleri	22
2.7.2. Preterm Doğumun Biyokimyasal Belirteçleri	26
2.8. Preterm Doğumu Önleme Programları	29
2.9. Preterm Eylemin Tedavisi	31
2.9.1. Yatak İstirahati	32
2.9.2. Sedasyon	32
2.9.3. Hidrasyon	32
2.9.4. Tokoliz	32
2.10. Preterm Doğum Riski Olan Hastalarda Kortikosteroid Kullanımı	41
2.10.1. Etki Mekanizması	42
2.10.2. Ajan Seçimi	43
2.10.3. Uygulamada Gestasyonel Yaş	44
2.10.4. Tek Uygulamanın Güvenliği	45
2.10.5. Alternatif Doz Rejimleri	46
2.10.6. Preterm Prematür Membran Rüptüründe Steroid Kullanımı	47
2.10.7. Antenatal Steroidler ve Surfactan Tedavisi	47
2.11. Prematürite	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
KAYNAKLAR	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AFD	Akut fetal distress
AFP	Alfa feto protein
AGA	Appropriate for gestational age
ALP	Alkalen fosfataz
ARDS	Akut respiratuar distress sendromu
ASTECS	Antenatal Steroids For Term Caeserean 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
KFD	Kronik fetal distress

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	Prostaglandin
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

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü	24
2.2. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi	53
2.3. Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrisi	56

TABLOLAR

	Sayfa
1.1. Preterm doğum nedenleri	2
2.1. Prematüre bebeklerin doğum haftasına göre yaşam oranları ve doğumda 1 hafta gecikmenin bu oranlara etkisi	4
2.2. Preterm eylem nedenleri	14
2.3. Uterin anomalilerin preterm doğum oranları	16
2.4. Belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski	19
2.5. İkinci gebelikte preterm doğumun (PTD) tekrarlama riski	20
2.6. Üçüncü gebelikte preterm doğumun tekrarlama riski	20
2.7. Creasy risk skorum sistemi	22
2.8. Bishop Skorum Sistemi	23
2.9. β mimetik tokolitik ilaçların β -adrenerjik etkileri	36
2.10. β -adrenerjiklerin kontrendikasyonları	37
2.11. β -adrenerjiklerin yan etkileri ve insidansları	38
2.12. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi	54
4.1. Demografik özellikler	66
4.2. İlk başvuruda yapılan Obstetrik-Doppler USG ve NST bulguları	68
4.3. Başvurudaki gebelikte erken doğum nedenleri	70
4.4. Erken doğum nedeni ile yenidoğan morbiditesi arasındaki ilişki	71
4.5. Sezaryen endikasyonları	72
4.6. İndüksiyonla vajinal doğum endikasyonları	73
4.7. Preterm eylemde olan hastaların başvurudaki servikal açıklıklarına göre antenatal kalış süreleri	73
4.8. Erken membran rüptürü olan hastaların başvurudaki servikal açıklıklarına göre antenatal kalış süreleri	73

	Sayfa
4.9. İntravenöz β -mimetikle tokolitik tedavinin farklı servikal açıklıklarda doğumu geciktirmede etkisi	74
4.10. İntravenöz magnezyum ile tokolitik tedavinin farklı servikal açıklıklarda doğumu geciktirmede etkisi	74
4.11. Prematüre yenidoğanların APGAR skorları	75
4.12. Prematüre yenidoğanların umbilikal arter ve ven pH'ları	76
4.13. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları	76
4.14. Prematüre yenidoğanların New Ballard ve Lubchenko değerlendirmeleri	77
4.15. Doğum haftası ile doğum kilosu arasındaki ilişki	78
4.16. Doğum haftası ile New Ballard sınıflaması arasındaki ilişki	78
4.17. Doğum haftası- yenidoğan dönemi komplikasyonları arasındaki ilişki	79
4.18. Doğum haftası-doğum şekli	80
4.19. Doğum haftası –sezaryen endikasyonları	81
4.20. Hipertansif olan gebelerle olmayanların doğum şekilleri	83
4.21. Hipertansif olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları	84
4.22. Hipertansif olan ve olmayan anne bebeklerinin doğum kiloları	85
4.23. Hipertansif olan ve olmayan anne bebeklerinin yenidoğan komplikasyonları	86
4.24. EMR olan gebelerle olmayanların doğum şekilleri	87
4.25. EMR olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları	89
4.26. Diabetik olan gebelerle olmayanların doğum şekilleri	90
4.27. Diabetik olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları	91
	Sayfa
4.28. Çoğul gebeliklerle çoğul olmayan gebeliklerin ortalama başvuru	92

ve doğum haftaları	
4.29. Preterm eylem, EMR ve preterm eylem ve EMR'si olan gebelerin ortalama başvuru ve doğum haftaları	92
4.30. Steroid uygulanan ve uygulanmayan premature yenidoğanlarda mortalite ve morbidite	93

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 geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventricüler kanama (İVK) ve nekrotizanenterokolit (NEK) gibi erken dönemde ortaya çıkan sorunlar erken doğan bebeklerde termde doğan bebeklerden daha sık görülmektedirler (3). Geç dönemde ise serebral palsy, görme bozuklukları ve işitme kayıpları gibi nedenler erken doğan bebeklerde sık görülmektedirler(4). Preterm doğumu önleme çabalarına karşın, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuçlar alınamamaktadır. Son 20 yılda preterm doğum oranlarında artma görülmektedir. Bu durum çoğul gebelik oranlarının ve obstetrik girişim sıklığının artmasından kaynaklanmaktadır (5). Doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve maturite arttıkça, neonatal yaşam beklentisi olasılığı artmaktadır (6). Preterm doğum komplikasyonlarına ait ciddi mortalite ve morbiditenin en çok 34.haftadan önceki doğumlarda olduğu bildirilmiştir. Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %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 maternal-fetal 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 dört veya 60 dakikada sekiz adet) idi.

Preterm doğum tehdidindeki hastalar genellikle preterm doğumu önlemek için tokolitik ajan tedavisi alırlar. Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar uzatabildiğini fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüşe 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, anne ve bebekte görülen morbidite ve mortalite nedenlerini saptamak, bu nedenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olmak ve eğer varsa etkin tedavi modelinin planlanmasında rehberlik görevi oluşturmaktır. Böylece, bu durumda daha az morbidite, daha az mortalite hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans, Perinatal Morbidite ve Mortalite

Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık 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 prematürite ve getirdiği sorunlardır. Otuzyedinci haftadan önce doğan bu bebeklerdeki neonatal kayıpların %66'sı 29. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir (11-12). Yirmidokuzuncu haftadan önceki doğumlarda gestasyonel yaş sağ kalım için daha önemli bir belirteçken, bu haftadan sonra, doğum ağırlığı, sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriculer kanama (İVK), nekrotizan enterekolit (NEK), sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), 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	
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99	<1
36	99	<1

2.2. Doğum Eyleminin Fizyolojisi ve Endokrinolojisi

Doğumun başlamasında hücrel, moleküler ve hormonal düzenlemeler rol alır.

Hücrel düzenlemede anahtar olay, myometrial hücreler arasında, gap-junction (GJ) adı verilen bağlantılardaki artıştır. GJ, myometrial hücreler arasındaki koordinasyonu sağlar.

Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ bağlantılarının, gebelik ilerledikçe sayı ve boyutlarında artış olur. GJ, konneksin adı verilen 6 özel proteinden oluşur. Myometriumda "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. İn-vitro çalışmalarda, uterusda 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 ve çizgili kasta hücre içinde Ca^{+2} 'un artması ile Ca^{+2} -kalmodülün 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. Düz kasta gevşeme ise, myozin hafif zincir fosfataz (MHZF) enzimi yardımı ile gerçekleşir. Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ederek kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin, $PGF_2\alpha$, hücre içi Ca^{+2} 'u ve MHZK'nın fosforilasyonunu artırarak uterus kontraktilitesini artırır. Oksitosin, hücre zarında " Ca^{+2} - Mg^{+2} -ATPaz enzimi"ni inhibe ederek hücre içi Ca^{+2} 'u artırır. β -adrenerjik ilaçlar, hücrede siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı artırarak 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 sanılanın aksine 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 uterusda kontraksiyonlara 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 düşmekte ve kontraksiyonların ritmi

bozulmaktadır (18). Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmamakla beraber, 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 insanlarda, hayvanlarda gösterildiği gibi doğumun başlamasında rolü olduğu 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 kesin değildir. İnsanda, PG'ler eylem öncesi değil daha çok eylem sırasında veya postpartum dönemde artmaktadır (15). PG'ler, eylemin başlamasında etkili olabilirlerse de eylemin devamında etkileri olduğu kuşkuludur. PG'lerin lokal etki ettiği düşünülürse, kontraksiyonların başlamasında esas olarak desidua 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 kontraktiletiyi artırarak, servikal olgunlaşma ve membran rüptürünü sağlayarak doğum eyleminin başlamasında etkilidirler. İL 1, bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir ve amniyon, desidua ve myometriumda 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 İL-1, TNF ve interferonlar İL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amniyon sıvısında termde fazla miktarlarda bulunurlar. İL-8, infeksiyon olsun olmasın hem term hem de preterm doğumlarda amniyon sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunur. Progesteron koryodesiduedan 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 ayrıca 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 muhtemelen progesteron ile sinerjik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir (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 stresörlerin, maternal HPA'ı aktive ederek preterm doğum oranlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Uteroplazental vasküler patolojiler nedenli fetal HPA'nın prematür aktivasyonunun, maternal stresten daha fazla preterm doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, 35 haftadan küçük spontan preterm doğumların, vasküler hasarlanma, kanama, maternal spiral arterlerin normal fizyolojik dönüşümünde eksiklik gibi artmış patolojik plasental olaylarla 4-7 kat ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bir başka çalışmada, şiddetli preeklampsinin spontan preterm doğum riskinde 3 kat artış

sağladığı gösterilmiştir (22). Bir başka çalışmada da ilk gebeliği komplikasyonsuz olan hastaların aksine, ilk gebeliği spontan preterm doğumla sonuçlanan hastaların sonraki gebeliklerinde preterm doğum, preeklampsi ve fetal büyüme geriliği riskinin artmış olduğu bulunmuştur(23). Preterm doğum ne kadar erken gerçekleşmişse, bahsedilen komplikasyonların sonraki gebelikte ortaya çıkma riski o kadar artmaktadır. HPA aktivasyonunun, preterm doğuma yol açma mekanizmaları :

1- Plasental saat programlaması yapan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) plasental üretimini artırması (24,25).

2- Myometrium kasılmasını aktive eden ve eylemi başlatan plasental östrojenik ürünlerin üretimini artıran fetal hipofizer adrenokortikotropik (ACTH) hormonun sekresyonunun artması (26).

CRH: Hem term hem de preterm doğumlarda rol almaktadır. Normalde hipotalamustan salınan hormon gebelik sırasında plasental ve koryonik trofoblastlar, amniokoryon ve desidua hücrelerden de salgılanır (27-29). Hipofizden ACTH salınımını stimüle eder ve böylece adrenalde 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, aynı zamanda, amnion, koryon ve desiduada prostaglandin salınımını artırır (30). Prostaglandinler de plasentadan CRH salınımını artırarak, ikinci bir pozitif feed-back etki oluşturur (30).

CRH ile indüklenen, artmış maternal ve fetal adrenal kortizol sentezi ve artmış plasental prostaglandin üretimi, pozitif feed-back etki ile daha yüksek CRH, kortizol ve prostaglandin 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 artışını sağlayarak doğuma neden olur (33). Aslında, prostaglandinler, gebeliğin her safhasında eylemi indükleyebildiklerinden, prostaglandin üretimi, preterm doğum nedenlerini ortak son yoludur.

Bahsedilen olaylar, gebeliğin erken dönemlerinde gerçekleşirse, preterm eylem ve preterm doğuma neden olabilir. Sekizyüzaltmış gebede, 17-30 haftalar arasında yapılan çalışmada, preterm doğum yapan kadınların, aynı haftada olup term doğum yapan kadınlarla kıyaslandığında, CRH seviyelerinin 2 kat olduğu gösterilmiştir (34).

Östrojenler: HPA aktivasyonu, östrojenleri içeren bir yolla da preterm doğuma neden olur. Fetal hipofizer ACTH salınımı, adrenal dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) sentezine neden olur. DHEA-S da fetal karaciğerde 16-hidroksi-DHEAS'a dönüştürülür. Plasenta da, bu androjen prekürsörlerini östrojen reseptör-alfa 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

Laboratuvar ve klinik bilgiler, spontan preterm doğumla hem sistemik, hem de genitoüriner patojenler arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (35-41). Asemptomatik bakteriüri, anormal vajinal flora, periodontal hastalıklar, klinik-subklinik koryoamnionitin preterm doğum yapanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, inflamasyonla ilgili preterm doğumun nedeninin belirli bir genital kanal bakterisinin varlığından çok maternal immünite defektlerinden kaynaklandığı düşündürmektedir.

Bakteri: İnflamatuar yanıtın neden olmanın yanı sıra, bakteriler preterm doğum patogeneğinde direkt bir role de sahip olabilirler. Pseudomonas, staphylococcus, bakteroides, enterobakter gibi organizmalar fetal membranları parçalayabilen proteazlar, kollajenazlar ve elastazlar üretebilmektedirler (42,43). Bakteriler ayrıca, uterin kontraksiyonlara neden olan fosfolipaz A2 (prostaglandin sentezine neden olur) ve endotoksin üretimine neden olur.

Enfeksiyonla İlişkili Olmayan Proinflamatuvar Mediatörler

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

2.3.3. Desidual Kanama

Desidual kanama nedenli vajinal kanama olanlarda PPRM ve preterm doğumun arttığı gösterilmiştir (46-48). Bir vaka kontrol çalışmasında, bir trimesterden daha uzun süre vajinal kanaması olan hastalarda PPRM riskinin yedi kat arttığı gösterilmiştir (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. Myometriyumun fazla gerilmesi uterin kasılmalara ve servikal dilatasyona neden olan gap junction oluşumunda artışa, oksitosin reseptörlerinde upregülasyona, prostaglandin E₂,F₂ ve myozin hafif zincir kinaz üretiminde artışa neden olur.

Fetal kompartmanda distansiyon da myometrial aktivasyonu artırır. Fetal membranların gerilmesi de, sitokin, prostaglandin ve kollejenaz üretimine neden olur (49-51).

Servikal yetmezlik, viabilite sınırından önce gebelik kaybına neden olabilecek şekilde, serviksiz eylem olmaksızın patolojik dilatasyon ve/veya silinmesi olarak tanımlanır. İntrinsik servikal faktörler nedenli servikal yetmezlik nadirdir. Viabilite öncesi servikal kısılmanın, inflamatuvar veya hemorajik bir olayla başladığı düşüncesi daha çok düşünülmektedir. Servikal değişiklikler aşırı bir preterm eylem veya PPRM olmaksızın gerçekleşmektedir.

Genetik faktörler de, preterm doğum fenotipinde rol almaktadır (örneğin anti-inflamatuvar 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 sağlanamamıştır. 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 myozin hafif zincir kinazın (MHZK) fosforilasyonunu artırarak kontraktiliteyi artırır. Ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını artırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını inhibe eder. Böylece aktin-myozin ilişkisini uzatarak kas kasılmasını artırır. Hücre membranındaki Ca-Mg ATPase enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi inhibe eder ve kontraktiliteyi artırır. Myometriyumun oksitosine duyarlılığı reseptör konsantrasyonu ile ilgilidir. Östrojenler myometrial oksitosin reseptörlerinin sayılarını arttırarak myometrial kontraktiliteyi 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 değişmektedir. Bu nedenle, 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 gap junctionların 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, fizik ve kimyasal stresler gibi nedenlerden dolayı lizozomlardan enzim salınımı olur ve prostaglandin sentezi artar. Ayrıca serviksin gerilmesi, östrojenler ve oksitosin de prostaglandin sentezini uyarmaktadır (55). Bazı sitokinler prostaglandin yapımını artırarak, kontraktileti artırarak, servikal olgunlaşma ve membran rüptürünü sağlayarak doğum eyleminin başlamasında etkilidirler. Bunlar:

İnterleukin-1 (İL-1): Bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir. İL-1 amnion, desidua ve myometriyumda prostaglandin yapımını uyarmaktadır. Myometriyal hücrelerde ve amnion hücrelerinde özel bağlanma yerleri gösterilmiştir (56).

Tümör Necrosis Factor (TNF): Aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanır ve İL-1 ile aynı özelliklere sahiptir. TNF, bakteriyel ürünlere cevap olarak insan desiduası tarafından sentez edilebilir. 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 önemli bir mediatördür. Fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri, keratinositler, endometriyal stromal hücreler tarafından salgılanabilirler. Özellikle İL -1, TNF ve interferonlar İL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amnion sıvısında termde fazla miktarlarda 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 onları 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 eder. Antiprogestinler 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).

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).

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).

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).

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

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).

Endotelin-1: Muhtemelen gebeliğin uyardığı hipertansiyon etyolojisinde rol oynayan kuvvetli vazokonstriksiyon yapan maddelerdir. Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1, gebe olmayan uterusun alınan myometriyum bantlarında kuvvetli

kasılma yapar. Bu etki hücre içi depolardan kalsiyum salınması ya da hücre içerisine kalsiyum girişini hızlandırarak olmaktadır (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).

2.5. Etyoloji

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler 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	Asemptomatik 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 zayıf ilişkili bulunmuştur (62).

Yapılan çalışmalarda 3. üçayda 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 eylemi için risk faktörleri olduğu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağını 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 artmıştır (72). Yaşa ilişkin faktörler yaşın kendisinden çok bu yaş dönemine ait sorunlardan kaynaklanabilir. Örneğin; genç kadınların daha çok seksüel partnerleri ve daha fazla vajinal enfeksiyonları bulunabilir. Yaşlı kadınlarda ise myomlar gibi daha çok uterusu ait hastalıkları 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. Sonuçta da, 20 yaş altı gebeliklerde preterm doğum eylemi oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır

(73). Adolesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabilmektedir (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 servikste olursa servikal disfonksiyon, uterusda olursa plasenta yerleşim bozukluğu ortaya çıkar (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, maternal diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları ve pyelonefritin, mevcut gebelikteki apendisit, hiperemesis, anemi, izoimmunizasyon, preeklampsi ve eklampsinin preterm doğum açısından rölatif risklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (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 izlenir (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 Rüptürü (EMR)

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

Bakteriyel vajinozis ile preterm doğumların birlikteliği gösterilmiştir ve bu enfeksiyonun preterm doğumlar açısından relatif riski 1.5-3 olarak bildirilmiştir (81). McDonald ve arkadaşları, Grup B streptokok kolonileşmesiyle erken eylem arasında kesin ilişki bulmuşlardır. Bu grubun çalışmasında, Grup B streptokok kolonizasyonunun görüldüğü gebelerde erken eylem oranı %18.5 iken, Grup B streptokok negatif kadınlarda bu oran %5.5 bulunmuştur (82).

2.5.7. Ürogenital Sistem Enfeksiyonları

Hillier ve ark. yaptıkları çalışmada, gardnerella vajinalis, mycoplazma hominis ve gram negatif anaerobların oluşturduğu vajinal enfeksiyonların preterm doğum için risk faktörü olabileceği açıklanmıştır (81). Hay ve arkadaşları da bakteriyel vajinozisin ikinci trimester düşüklerine ve preterm doğuma neden olduğunu açıklamışlardır (83).

Andrews ve arkadaşlarının 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. Ayrıca bakteriyel vajinozisin koryoamnionit oluşturan assendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğu belirtilmiştir (85).

Nguyen ve arkadaşları 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 nedenle 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

1980 yılında Creasy ve arkadaşları tarafından ortaya atılan skarlama sistemi (91) preterm doğum eylemi açısından riskli popülasyonu ortaya koymak bakımından yararlı olabilmektedir. Bu skarlama sistemi preterm doğumlar için riskli hasta grubunu işaret etmek ve alınabilecek önlemleri belirlemek için oluşturulan bir skarlama sistemidir. Skarlama sistemi temel olarak hastanın obstetrik ve sosyal hikayesiyle, günlük alışkanlıkları üzerine oturtulmuştur. Total puan 10'un üzerine çıktığında skorun preterm doğum açısından riski işaret ettiği vurgulanmaktadır.

Tablo 2.7. Creasy risk skorum sistemi

Skor	Kişisel Veriler	Anamnez	Alışkanlıklar	Şimdiki Gebelik
0	-Evde çocuk yok -Mükemmel SED*	-Düşük yok -Son doğumdan sonra geçen süre >1 yıl	-Hafif iş -Minimal stres	-Genel sağlık iyi
1	-Evde 2 çocuk -İyi SED*	-Son doğumdan sonra geçen süre <1 yıl	-Dışarıda iş	-Olağandışı yorgunluk
2	-Yaş <20 veya >40 -Tek eş -Orta SED*	-2 indükte abortus	->10/gün sigara -Olağandışı anksiyete	-32 haftada 6 kg.'dan az kilo aklımı -Proteinüri -Hipertansiyon
3	-Boy < 150 cm -Kilo < 45 kg. -Kötü beslenme -Kötü SED	-3 indükte abortus	-Ağır iş	-32. haftada makat -2.2 kilo kaybı -Başın 34. haftada angaje olması -Ateşli hastalık, myom
4	-Yaş <18	-Pyelonefrit		->12. haftada kanama -Serviks dilate veya efase -İrritabl uterus
5		-Uteri anomali -2. trimester abortusu -Geçirilmiş konizasyon		-Plasenta previa -Hidramnios
10		-Preterm doğum anamnezi -Tekrarlayan 2. Trimester abortusu		-Çoğul gebelik -Abdominal cerrahi

*SED:Sosyo Ekonomik Durum

2.7. Preterm Eylem Tanısı

Preterm eylem (PE) teşhisi tekrarlayan uterus kontraksiyonlarıyla birlikte vajinal muayenede serviksin dilatasyonu ve silinmesindeki değişiklikler ile konular (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 kısalmır ve internal osta açılma görülür. Vajinal muayene PE riskinde

olan kadınları erken dönemde tanımda 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	Yumuşamış	-
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 (92).

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 (93).

Servikal uzunluğun değerlendirilmesinde transabdominal ve transvajinal sonografik ölçümler arasında 5 mm fark mevcuttur. Abdominal muayenede, mesane boş olduğunda servikal kanalın tanınması genellikle güç olmakta, görülse bile

normalden daha kısa olduğu izlenimi vermektedir. Mesane aşırı dolu iken servikal kanal baskı altında kalarak normalden daha uzun bulunmaktadır. Bu nedenle vajinal USG, transabdominal yola tercih edilmelidir (61). Transvajinal ultrasonografide (TVUSG) servikal uzunluk ölçümü, aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın 3/4'ünü 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 (94, 95). Şekil 2.1'de servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Transvajinal ultrasonografide servikal uzunluk ölçümü için uygun görüntü.

Iams ve ark. tokolizin başarılı olduğu, PE'deki gebeleri transvajinal sonografi ile değerlendirmişler ve sonografinin vajinal muayeneye göre üstün olduğunu göstermişlerdir (96). 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 olduğunu göstermişlerdir (97).

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

Hastanın algıladığı kontraksiyonlar: Uterus aktivitesi PE'nin gelişeceği hastaları belirlemede önemli bir belirteçdir. Uterusun iki tip kontraktıl aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Birincisi, yüksek frekans, düşük amplitüdü; diğeri, yüksek amplitüdü, 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 hisseder 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 (98).

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 (99). 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 (100).

Besinger ve ark. yaptıkları çalışmada (101), 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 yararlanır. Bu amaçla onkofetal fibronektin, MS-AFP, maternal serum alkalin 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, hücresele adezyonda etkili olan bir proteindir. Koryonik-desidual proteolitik aktivitenin artmasıyla preterm doğum başlatılır (102). Gebeliğin 20.

haftasına kadar servikal sıvıda bulunabilir, 22. haftadan itibaren membranların birleşmesiyle birlikte vajinal sekresyonlarda bulunmaz (103). Servikovajinal sıvıda yükselmiş değerlerin görülmesi, maternal desiduadan fetal membranların ayrılmasına işaret edeceğinden PE tehdidi için anlamlıdır (104).

İlk olarak Lockwood ve arkadaşları preterm doğum eylemi riski olan hastaların servikovajinal sıvılarında fetal fibronektin araştırmışlardır (105). 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 (106). 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 (107). 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 (108).

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 (109, 110, 111).

Gebeligin ilk yarısında maternal serum α -fetoprotein düzeyi yüksekliği, 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. (112) 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 (İUGG) 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 (113).

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 (114).

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 bağlantı gösterir. Yüksek riskli popülasyonda maternal tükürük E3 düzeyinin $>2.1\text{ng/ml}$ 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 (104).

Marvin ve arkadaşları, servikovajinal sıvıda ICAM-1 $>3\text{ng/ml}$ 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 (115).

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 (116). 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 (117). 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,

4- 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 (118).

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 (119). Bakteriyel vaginozisi olan yüksek riskli gebelerin ise taranıp, tedavi edilmesi önerilmektedir. Ancak bu konudaki tarama ve tedavi prensipleri yetersizdir. Bakteriyel vajinozisli 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 (120). 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) (121).

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 (122).

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 (123). Eğer kontraksiyonlar devam ederse tedavi edilmelidir.

Profilaktik farmakolojik tedavi: Düşük doz beta adrenerjik ajanlarla yapılan profilaktik tedavide başarı sağlanamamıştır (124). Ancak terbutalin ve ritodrinin preterm eylemin tekrarlama oranını azalttığı gösterilmiştir (125). 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 monitorizasyonu: Erken doğumu saptamak için uterin aktivitenin günlük monitorizasyonu ile ilgili çalışmalar sonucunda erken doğumu önlemek için yeterli olmadığı gösterilmiştir (126).

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 (127).

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 istirahatının 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'ya çıkmaktadır (128).

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 (129).)
 - 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)
- Kontrolsüz 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 normale 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 artırır ve tokolitik ajanlar başarılı değildirler. Fakat bir çok çalışmada ne korioamnionitte artma ne de RDS gibi neonatal komplikasyonlarda azalma saptanmamıştır (130). Bununla birlikte bazı durumlarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için zaman kazanmak amacıyla verilebilir (129).

İdeal ajan

- Uyarıcı veya myometriyum 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 (131). Ritodrine ve terbutaline ya idrarla değiştirilmeden atılır ya da karaciğerde inaktif forma çevrilir (132). β_1 adrenerjik reseptörler kalpte, ince barsaklar ile adipoz dokuda bulunur ve kardiyak otomasiteyi artırır, pozitif kronotrop ve inotrop etkilidir (131). β_2 adrenerjik reseptörler uterus düz kasında, kan damarlarında, diafram ve bronşiollelerde 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 (131). Tablo 2.9'da ilgili organ ve sistemlerdeki β adrenerjik etkiler gösterilmiştir.

Tablo 2.9. β mimetik tokolitik ilaçların β -adrenerjik etkileri

B1 Adrenerjik Etkiler			B2 Adrenerjik Etkiler		
Kardiak	Kalp atımı	↑	Düz kas	Vasküler tonus	↓
	Atım hacmi	↑		Uterus aktivitesi	↓
Barsak	Motilite	↓		Bronşial tonus	↓
	Metabolik	Lipoliz	↑	Böbrek	Renin
İntraselüler K		↑	İdrar çıkışı		↓
Metabolik				Metabolik	Glikojenoliz

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 (131). 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 değer 1/3'üne iner (132). Oral uygulamada ise maksimum plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır, 4 saat sonra da maksimum değer 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 (133). Oral β -mimetiklerle idame tedavisinin, preterm doğum veya rekürren preterm eylem insidansını azalttığını ya da doğuma kadar geçen periyodu uzattığını destekleyen kanıtlar gösterilememiştir (102). Macones ve ark. (134)'nın da yaptığı meta-analizde akut PE başarılı tedavisinden sonra β -mimetiklerle oral idame tedavinin yararı gösterilmemiştir.

Doku örneklerinde β reseptörlerinin, β -adrenerjiklerle sürekli tedavi sonrasında azaldığı saptanmıştır. Bu fizyolojik etkideki azalmayla birlikte olup,

"down regülasyon" olarak adlandırılır (135). Sürekli tedavideki "down regülasyon" geçici olmakla beraber, aralıklı infüzyon tedavisinde saptanmamıştır (136).

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 dekstroz verilmesi akciğer ödemi tehlikesini azaltır. Tedaviye en düşük dozla başlanır (50µg./dk) ve uterus kontraksiyonları inhibe edilinceye kadar doz; her 15-20 dakikada bir 50 µg/dk artırılır. Maksimum doz 350 µg/dk'dır. Maternal nabız 130/dk'a ulaşmışsa veya sistolik basınç 80-90mmHg'nın altına düşmüşse infüzyon hızı arttırılmamalıdır (137). 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 (138). Bu nedenle, diabetik gebelerde ilk seçilecek ilaçlar β-mimetik ajanlar olmamalıdır (138). β-adrenerjiklerin kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Tablo 2.10. β-adrenerjiklerin kontrendikasyonları

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

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 (139). 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 hiperinsülinemiye içeren neonatal kötü yan etkileri bildirilmiştir (Tablo 2.11) (139,140). β -adrenerjik ajanların yenidoğanda en önemli yan etkisi hipoglisemi ve ileustur.

Tablo 2.11. β -adrenerjiklerin yan etkileri ve insidansları (140)

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 (138). 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 kontraktil 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 (141). 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 (141). Atılımı böbrek ve barsak yoluyla olup yarılanma ömrü 2-3 saattir. MgSO₄ ile verildiğinde, birbirlerinin etkisini potansiyalize edebilirler. Genellikle üç farklı uygulama şekli tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30 mg yüklemekten 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 (141).

Nifedipinin yan etkileri doza bağlıdır. 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 (142). MgSO₄ ile birlikte kullanılırsa nöromüsküler blokaja yol açabilir (138). Ancak bu yan etkilerin çok azı ilacın kesilmesini gerektirir.

İnsan fetusunda nifedipinin gerek uzun, gerekse kısa süreli uygulamasının herhangi bir ciddi yan etkisi görülmemiştir (142).

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 (143). Yenidoğanda ise hipermağnezemiye bağlı hiporefleksi, emme zayıflığı, solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir (138). Amerika Birleşik Devletleri'nde MgSO₄ muhtemelen en sık kullanılan 1. kuşak tokolitik ajandır (143). Toksikite gelişmesi halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat ile etkiler geri döner. β -agonistler ile kıyaslandığında daha az ve daha hafif yan etkilere sahiptir (138).

Prostaglandin Sentetaz İnhibitörleri

Prostaglandinler (PG), myometrial gap junctionları arttırarak uterus kasılmalarını uyarırlar. İndometazin, sulindak, aspirin, naproksen ve fenoprofen siklooksijenaz 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 (143). İlacın genellikle 32. haftadan sonra ve 48 saatten fazla kullanılması önerilmemektedir. Başlıca maternal yan etkileri bulantı, kanama zamanında uzama ve postpartum kanamadır (143).

Nitrik Oksid Donörleri

Nitrik oksit, damarlarda, barsakta ve uterusu etki gösteren, güçlü endojen bir düz kas gevşeticisidir. Nitrik oksit salgılatıcı ajanlara nitrogliserin örnek olarak verilebilir. Hipotansiyon ve baş ağrısı en önemli yan etkileridir. Yapılan çalışmalarda doğumu geciktirme ve neonatal sonuçlar açısından olumlu etkisi gösterilememiştir. Bugün için rutin olarak kullanılmamaktadır.

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 (144).

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 (145). Ancak yüksek dozlarda intamüsküler progesteron ya da 6 α -metil-17 α -asetoksiprogesteron gibi progestinlerin kullanımının 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 (146). RDS oranı ve ciddiyetinde meydana gelen azalmanın, bu bebeklere uygulanan surfaktan tedavisinde, destek oksijen tedavisinde ve mekanik ventilasyon desteğinde azalma sağladığı bulunmuştur (147). Ayrıca steroid tedavisi uygulanan prematür bebeklerde daha az intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit oranı bildirilmiştir.

National Institute of Health (NIH) (147), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (148) ve Royal College of Medicine (149), 34 haftadan küçük preterm doğum riski olan kadınlarda glukokortikoid tedavisini önmektedir.

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 (150,151).

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 yararlılığını artırmazken, yan etkiler de artışa neden olabilir (150).

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 anlamlı bir düşüş mevcuttur (152). 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 (152,153-159). 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 (160-161).

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 (162).

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 İnfanta 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 optalmaljik sonuçlar yönünden farklı olmadığını 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 gözlemlenebilir. 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 düşüslere 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 kilosuna 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 Rüptüründe Steroid Kullanımı

Preterm prematür membran rüptürü maternal, fetal ve neonatal enfeksiyonlar açısından ciddi bir risk dönemidir. Glukokortikoidlerin immünsüpresif etkilerinin bu riski artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. 1994'te NIH, 30-32 haftadan küçük PPRM'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. Onbirbinyetmişyedi antenatal glukokortikoid 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 ölümlerinin 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'üydü. 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 ölümlerinin %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 özellikle 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 birlikte (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 yükseğe 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. Gebelik yaşının

belirlenmesi için fizik ve nörolojik kriterlerin birlikte değerlendirildiği Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en çok kullanılan yöntemdir. Fizik kriterler, doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahatatta ve uyanık olmalıdır. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan veya annede kullanılan ilaçlar nedeni ile deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olur. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelineye kadar ertelenmelidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır. Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorlama sistemini, daha kolay uygulanabilmesi için, altı fizik ve altı nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Ballard yöntemi, özellikle immatür bebekler için ve çeşitli şekillerde yoğun bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde, bebeği yerinden hareket ettirmek gerektirmediğinden daha kolay uygulanır. Yeni Ballard skorlama sistemi olarak da bilinen bu yöntemin doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiştir (Bkz. Şekil 2.2). Daha kısa zaman süresinde yapılması ve özellikle hasta bebeklerde uygulanabilmesi metodun üstünlüğüdür.

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 distress, 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.

	0	1	2	3	4	5			
Postür								Puan	Hafta
Kare pencere	90°	60°	45°	30°	0°		5	26	
Kolda "recoil"	180°		100°-180°	90°-100°	< 90°		10	28	
Popliteal açı	180°	160°	130°	110°	90°	< 90°	15	30	
Eşarp belirtisi (dirseğin karşı tarafa geçişi)							20	32	
Topuk kulak hareketi							25	34	
							30	36	
							35	38	
							40	40	
							45	42	
							50	44	

Şekil 2.2. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi

Tablo 2.12. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi

	MUAYENE				
	PUAN				
FİZİK BULGULARI	0	1	2	3	4
DERİ					
Kalınlık	İnce	Hafif	Orta	Orta	Kalın
Görünüm	Transparan	-	-	-	Parşömen
Renk	Kırmızı	Pembe	-	Normal	Normal
Yüzeysel ven	Bol	Belirgin	Az	Seyrek	Yok
Çatlak	-	-	-	Yüzeysel	Derin
Lanugo	Yok	Bol	İnce	Yer yer dökük	Yok
AYAK TABAN ÇİZGİLERİ	Yok	Hafif kırmızı	Yalnız Önde	Ön 2/3'te	Tüm tabanda
MEME					
Areola	Fark edilir	Düz	Hafif	Kabark	Tam
Meme başı	-	Yok	1-2 mm	3-4 mm	5-10mm
KULAK KEPÇESİ					
Kıvrımlar	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam
Kıkırdak	Yok	Yok	Yok	Orta	Sert
Katlanma	Yok	Yavaş	Çabuk	Hemen	Hemen
GENİTAL					
Erkek					
Testisler	İnmemiş	-	İnguinal	İnmiş	Pandüler
Skrotum ruga	Yok	-	Birkaç	Bol	Derin
GENİTAL					
Kız	Belirgin klitoris ve labia minör		Labia major büyük, minor belirgin	Labia major büyük, minör küçük	Klitoris ve labia minör tamamen örtülmüş

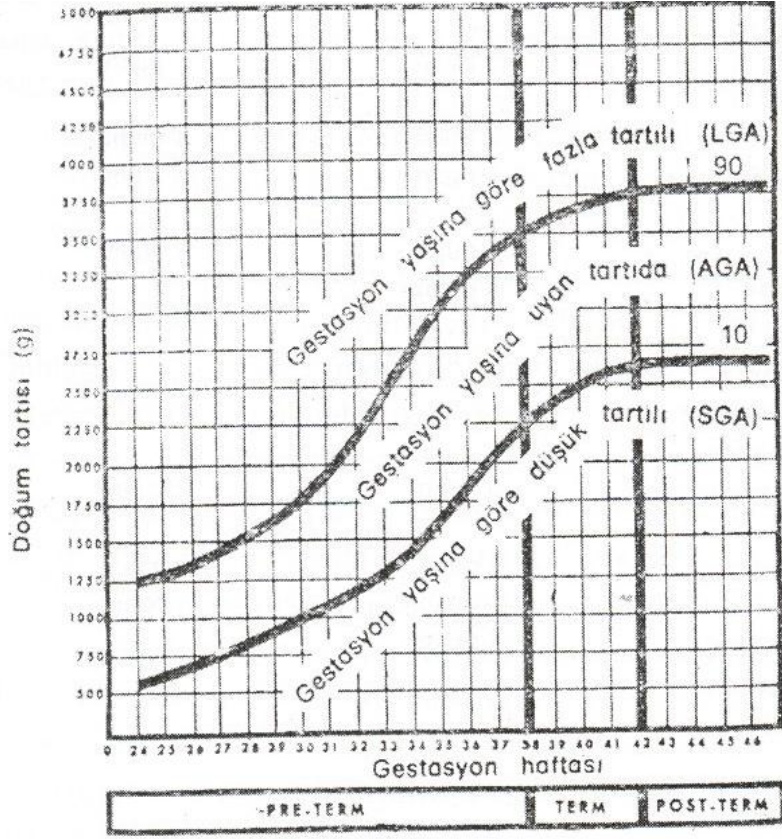
Gestasyon yaşına uyan ağırlığa göre sınıflamalar çok değişik olsa da, en çok kabul gören Lubchenko'nun yaptığı sınıflamadır (Bkz. Şekil 2.3). Bu sınıflamaya göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır:

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 2.3. Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, ESOĞÜTF’de Ocak 2008 ile Ocak 2010 yılları arasında, kliniğimizde 20 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında preterm doğum yapmış, 213 hastadan dosyasına ulaşılabilen 185’i ve bu gebelikler sonucu doğmuş olan yenidoğanlar dahil edildi.

Bu hastalardan, 3’ü (%1.6) 18 yaş ve altı, 156’sı (%84.3) 19-34 yaş arası, 26’sı (%14.1) 35 yaş ve üzerindedir.

İlk gebeliğinde başvuran 87 (%47), ikinci gebeliğinde başvuran 41 (%22.2), üçüncü gebeliğinde başvuran 26 (%14.1), dördüncü gebeliğinde başvuran 17 (%9.2), beşinci ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 14 (%7.5) olgu mevcuttu.

Çalışmaya başlamadan önce ESOĞÜTF Etik Kurulu’ndan 21/5/2010 tarih ve 12 sıra numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin bilgilerine retrospektif olarak dosyalarından ulaşılmış ve kimlikleri gizli tutulmuştur.

Verilerin Toplanması

Ocak 2008 ile Ocak 2010 yılları arasında ESOĞÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 213 preterm doğum gerçekleşmiştir. Bu hastalardan 185’inin dosyalarına ulaşılmış olup veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak sağlanmıştır. Çalışmamıza dosyasına ulaşılan tüm hastalar dahil edilmiş olup, her hangi bir çalışmadan dışlanma kriteri konulmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen bilgiler

1. Annelerin demografik özellikleri

- Yaş
- Gravide, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları
- İlk başvuruda gebelik haftaları
- Doğumda gebelik haftaları
- Gebeliğin takipli veya takipsiz oluşu
- Takipli ise hastanemizde veya dış merkezde takip durumu
- Yaşadığı yer

2. Önceki gebelik öyküleri

- Önceki gebelikte erken doğum öyküsü
- Önceki gebelikte erken doğum varsa nedeni
 - İdiopatik preterm eylem
 - Gebeliğe bağlı hipertansiyon
 - Erken membran rüptürü
 - Preterm eylem+Erken membran rüptürü
 - Ablasyo plasenta
 - Plasenta previa
 - Uterin anomali
 - Servikal yetmezlik
 - Fetal distres
 - Travma
 - Polihidramnios
 - Anhidramnios
 - Fetal anomali
 - İmmünolojik nedenler
 - Hidrops
 - İntrauterin fetal ölüm
 - Maternal hastalık

3. Gebelikte maternal medikal problemler

- Hipertansiyon
 - Gestasyonel hipertansiyon
 - Kronik hipertansiyon
 - Hafif preeklampsi
 - Şiddetli preeklampsi
 - Eklampsi
 - Kronik hipertansiyona süperempoze hafif preeklampsi
 - Kronik hipertansiyona süperempoze şiddetli preeklampsi
 - HELLP
 - HELLP+Şiddetli preeklampsi
 - HELLP+Eklampsi

- Diabetes Mellitus
 - Tipi, süresi, tedavi şekli
- Kalp hastalığı, varsa ne olduğu
- Akciğer hastalığı, varsa ne olduğu
- Tiroid hastalığı varsa ne olduğu
- Böbrek hastalığı, varsa ne olduğu

4. İlk başvuruda NST bilgileri

- Kontraksiyon varlığı
- Non reaktif variabilite iyi
- Non reaktif variabilite kötü
- Erken deselerasyon
- Geç deselerasyon
- Variable deselerasyon
- Reaktif
- Çocuk kalp sesi alınamıyor
- Fetal taşikardi
- Fetal bradikardi
- Sinüzoidal patern

5. İlk başvuruda obstetrik USG bilgileri

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

6. İlk başvuruda Doppler USG bulguları

- Umbilikal arter pulsatilite indeksi
- Umbilikal arter rezistans indeksi
- Umbilikal arter Sistol/Diastol
- End-diastolik akım kaybı
- Reverse akım

7. Preterm eylem, PPRM varlığı

8. Antenatal steroid uygulaması

9. Fetal distres

- Yok
- Akut fetal distres
- Kronik fetal distres
- Kronik fetal distress zemininde akut fetal distres

10. Başvuruda muayene bulguları

- Servikal açıklık
- Servikal silinme
- Poş varlığı

11. Doğum haftası

12. Erken doğum nedeni

- İdiopatik preterm eylem
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon
- Erken membran rüptürü
- Preterm eylem+Erken membran rüptürü
- Ablasyo plasenta
- Plasenta previa
- Uterin anomali
- Servikal yetmezlik
- Fetal distress

- Travma
- Polihidramnios
- Anhidramnios
- Fetal anomali
- İmmünolojik nedenler
- Hidrops
- İntrauterin fetal ölüm
- Maternal hastalık

13. Son NST bulguları

- Kontraksiyon varlığı
- Non reaktif variabilite iyi
- Non reaktif variabilite kötü
- Erken deselerasyon
- Geç deselerasyon
- Variable deselerasyon
- Reaktif
- Çocuk kalp sesi alınamıyor
- Fetal taşikardi
- Fetal bradikardi
- Sinüzoidal patern

14. Doğum şekli

- Spontan vajinal doğum
- Sezaryen
- İndüksiyonla vajinal doğum
- Müdahaleli doğum (Vakum, forceps)

15. Sezaryen/İndüksiyonla vajinal doğum endiaksyonu

- Gebelikte hipertansif hastalık (Şiddetli preeklampsi, HELLP, Eklampsi)
- Eski sezaryen
- Primigravid makat prezentasyon

- Akut fetal distress
- Kronik fetal distress zemininde akut fetal distress
- Bishop uygunsuzluğu
- İndüksiyona yanıtızsızlık
- Baş-pelvis uygunsuzluğu
- İkinma güçlüğü
- İntrauterin fetal ölüm
- İlerlemeyen eylem
- Transvers geliş
- Ayak prezentasyonu
- Kord prezentasyonu
- Plasenta previa
- Ablasyo plasenta
- Primigravid çoğul gebelik
- Çıkımda bradikardi
- Fetal anomali
- Maternal istek
- Anhidramnios

16. Doğumda amniotik sıvı bulguları

- Berrak
- Akut mekonyumlu
- Kronik mekonyumlu
- Kanlı

17. Doğumda plasenta bulguları

- Normal
- Ablasyo plasenta

18. Antenatal kalış süresi

19. Postnatal kalış süresi

20. Kullanılan tokolitik (1., 2. ve 3 tokolitik)

- İntravenöz β -mimetik
- Oral β -mimetik
- Magnezyum sülfat
- Kalsiyum kanal blokör
- İndometazin

21. Tokoliz süresi (1., 2. ve 3. Tokolitik için)

22. Tokoliz değiştirilmişse, değişim nedeni

- Fetal taşikardi
- Maternal taşikardi
- Tedaviye cevapsızlık
- Kan şekeri yüksekliği

23. Yenidoğan bilgileri

- Doğum ay/yıl
- Apgar skorları (1. Dakika ve 5. Dakika)
- Kan gazları
 - Umbilikal arter pH, pO₂, pCO₂, baz açığı, O₂ saturasyonu
 - Umbilikal ven pH, pO₂, pCO₂, baz açığı, O₂ saturasyonu
- Kilo
- New Ballard değerlendirmesi
- Yenidoğan morbiditesi
 - İntrakranial kanama
 - Konvülsiyon
 - Respiratuar distress sendromu
 - Hipotermi
 - Hiperbilirubinemi
 - Sepsis
 - Nekrotizan enterokolit
 - Hipoglisemi
 - Yenidoğanın geçici takipnesi

- Yenidoğan mekonyum aspirasyonu
- Yenidoğan retinopatisi
- Trombositopeni
- Hipokalsemi
- Hipoksik iskemik ensefalopati
- Yoğun bakım ihtiyacı ve süresi
- Entübasyon ihtiyacı ve süresi
- CPAP ihtiyacı ve süresi
- Hastanede kalış süresi
- Doğum sonrası surfaktan kullanımı ve surfaktan uygulama sayısı
- Yenidoğan mortalitesi
- Mortalite zamanı

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren veriler grup sayısına bağlı olarak One-Way Anova ve t-testi ile analiz edilmiş olup, gruplar arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan verilere ise Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiş olup, gruplar arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2008 ile Ocak 2010 yılları arasında kliniğimize başvuran ve doğum yapan toplam 1095 hastanın 213'ü (%19) preterm doğum yapmıştır. Bu olgulardan dosyasına ulaşılabilen 185'i çalışmaya dahil edildi.

Bu hastalardan, 3'ü (%1.6) 18 yaş ve altında, 156'sı (%84.3) 19-34 yaş arası, 26'sı (%14.1) 35 yaş ve üzerindedir.

İlk gebeliğinde başvuran 87 (%47), ikinci gebeliğinde başvuran 41 (%22.2), üçüncü gebeliğinde başvuran 26 (%14.1), dördüncü gebeliğinde başvuran 17 (%9.2), beşinci ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 14 (%7.5) olgu mevcuttur.

Daha önce hiç doğum yapmamış 108 gebe (%58.4), bir kez doğum yapmış 43 gebe (%23.2), iki doğum yapmış 19 gebe (%10.3), üç doğum yapmış 8 gebe (%4.3), dört veya daha fazla doğum yapmış 7 gebe (%3.7) mevcuttur.

Önceden bir abortusu olan 32 (%17.3), iki veya üç abortusu olan 15 (%8.1), dört veya daha fazla abortusu olan 4 (%2.2) hasta mevcuttur.

Hastalardan 119'unun (%64.3) yaşayan çocuğu yoktu. 44 (%23.8) olgunun bir, 17 (%9.2) olgunun iki, 5 (%2.7) olgunun da 3 yaşayan çocuğu vardı.

İlk başvuru anında hastaların 45'i (%24) 29 hafta 6 günden daha küçük gebelik haftasındaydı. Yetmişdört hasta (%40) 30 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında, 66 hasta (%36) 35 hafta üzerinde gebeliğe sahipti.

Hastalardan 45'i (%24) 29 hafta 6 günden önce, 75'i (%40) 30 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında, 65'i de (%36) 35 haftanın üzerinde doğum yaptı (Tablo 4.1).

Başvuran gebelerin 20'sinde (%10.8), önceki gebeliklerinde erken doğum öyküsü mevcuttur. Önceki gebeliklerinde erken doğum nedenlerine bakıldığında, hastalardan 6'sının (%30) preterm eylem, 6'sının (%30) intrauterin ölü bebek, 2'sinin (%10) servikal yetmezlik, 2'sinin (%10) şiddetli preeklampsi, 2'sinin (%10) fetal distress, 1'inin de (%5) EMR nedeniyle erken doğum yaptıkları görülmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

DEMOGRAFİK ÖZELLİK		N	%
Yaş	< 18	3	1.6
	19-34	156	84.3
	≥ 35	26	14.1
Gravide	1	87	47
	2	41	22.2
	3	26	14.1
	4	17	9.2
	≥ 5	14	7.5
Parite	0	108	58.4
	1	43	23.2
	2	19	10.3
	3	8	4.3
	≥ 4	7	3.7
Abortus	1	32	17.3
	2-3	15	8.1
	≥ 4	4	2.2
Yaşayan	0	119	64.3
	1	44	23.8
	2	17	9.2
	3	5	2.7
Başvuruda gebelik haftası	<29 hafta 6 gün	45	24
	30-34 hafta 6 gün	74	40
	≥ 35 hafta	66	36
Doğumda gebelik haftası	< 29 hafta 6 gün	45	24
	30-34 hafta 6 gün	75	40
	≥ 35 hafta	65	36

Erken doğum yapan hastalardan, 51'inde (%27) hipertansiyon (HT), toplam 17'sinde (%9.1); 3 (%1.6) tip 1, 1 (%0.5) tip 2, 13 (%7) gestasyonel olmak üzere diabetes mellitus (DM), 1'inde (%0.5) kalp hastalığı, 4'ünde (%2.2) solunum sistem hastalığı, 1'inde (%0.5) böbrek hastalığı, 9'ünde (%4.9) da tiroid hastalığı mevcuttu. Erken doğum nedenleriyle maternal kalp, akciğer, böbrek, tiroid hastalığı arasında bir ilişki bulunamadı.

Hipertansif erken doğum hastalarından, 31'inde (%60.8) şiddetli preeklampsi, 4'ünde (%7.8) hafif preeklampsi, 7'sinde (%13.7) HELLP+şiddetli preeklampsi,

3'ünde (%5.9) HELLP, 3'ünde (%5.9) kronik hipertansiyon, 2'sinde (%3.9) kronik hipertansiyona süperempoze şiddetli preeklampsi, 1'inde (%2) de eklampsi mevcuttu.

164 hastaya (%88.6) başvuru anında obstetrik USG yapılmıştır. Gebeliklerin 27'si (%14.6) çoğul gebelikti ve hepsi de ikiz gebeliklerdi. USG değerlendirmesine göre bebeklerin 21'sinde (%11.4) simetrik, 20'sinde (%10.8) asimetrik gelişme geriliği, 40'ında (%21.6) oligohidramnios, 9'unda (%4.9) anhidramnios mevcuttu (Tablo 4.2).

Doppler USG değerlendirmesi, 131 (%70.8) gebeye yapılmıştır. 26 gebelikte (% 14.1) end-diastolik akım kaybı, 1 gebelikte (% 0.5) de ters akım tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

İlk başvuru anında NST ile monitörize edilen hastalardan 119'unda (%64.3) kontraksiyon tespit edilmiştir. NST'lerin 100'ü reaktif (%54.1), 24'ü (%13) non-reaktif variabilite iyi, 20'si (%10.8) non-reaktif variabilite kötü, 6'sı (%3.2) geç deselerasyon, 5'i (%2.7) variable deselerasyon mevcut, 9'u (%4.9) da fetal kalp atımı yok şeklinde tanı almıştır (Tablo 4.2).

Elliye fetal distres olgusunun 23'ü (%41) akut fetal distres (AFD), 7'si (%12) kronik fetal distres (KFD), 27'si (%47) de kronik fetal distres zemininde akut fetal distres olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 116'sı (%62.7) preterm eylem, 45'i (%24.3) PPRM olarak değerlendirilmiştir. Yetmiş hastaya (%37.8) fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla antenatal steroid uygulanmıştır.

Başvurudaki gebeliklerinde, erken doğum nedenleri şu şekilde tespit edilmiştir: 67 (%36.2) preterm eylem, 45 (%24.3) fetal distres, 29 (%15.7) EMR+Preterm eylem, 13 (%7)EMR, 8 (%4,3) intrauterin ölü bebek, 5 (%2.7) HELLP+şiddetli preeklampsi, 4 (%2.2) şiddetli preeklampsi, 4 (%2.2) kanamalı plasenta previa, 3 (%1.6) servikal yetmezlik, 3 (%1.6) fetal anomali, birer olguda da (%0.5) polihidramnios, anhidramnios, hidrops ve maternal hastalık (Tablo 4.3). Erken doğum nedenleriyle yenidoğan mortalitesi arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı (P<0.001). Kırkbeş fetal mortalitenin 12'si (%26.7) fetal distres grubunda idi. Erken doğum nedenleriyle yenidoğan morbiditesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; intrakranial kanama, konvülziyon, hipotermi, sepsis, NEK,

trombositopeni, hipokalsemi, HİE, surfaktan ihtiyacı, yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğan mekonyum aspirasyonu veya retinopati açısından fark olmadığı ancak, RDS gelişen 46 vakanın 22'sinin (%47.8) fetal distres grubunda, 10 olgunun (%21.7) preterm eylem grubunda olduğu ($P<0.01$), hiperbilirubinemi gelişen 98 vakanın 37'sinin (%37.8) preterm eylem, 25'inin (%25.5) fetal distres grubunda olduğu ($P<0.05$), hipoglisemi gelişen 73 hastanın 32'sinin (%43.8) fetal distres, 19'unun (%26) preterm eylem grubunda olduğu ($P<0.001$), entübe edilen 55 bebeğin 24'ünün (%43.6) fetal distres, 12'sinin (%21.8) preterm eylem grubunda olduğu ($P<0.01$), CPAP ihtiyacı olan 70 bebeğin de 23'ünün (%32.9) fetal distres grubunda, 21'inin de (%30) preterm eylem grubunda olduğu gözlemlendi ($P<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.2. İlk başvuruda yapılan Obstetrik-Doppler USG ve NST bulguları

NST-OBSTERİK VE DOPPLER USG BULGULARI		N	%
NST	Kontraksiyon var	119	64.3
	Kontraksiyon yok	66	35.7
NST	Nonreaktif variabilite iyi	24	13
	Nonreaktif variabilite kötü	20	10.8
	Geç deselerasyon	6	3.2
	Variable deselerasyon	5	2.7
	Reaktif	100	54.1
	ÇKS yok	9	4.9
Çoğul gebelik*		27	14.6
USG	Simetrik İUGG	21	11.4
	Asimetrik İUGG	20	10.8
	Oligohidramnios	40	21.6
	Anhidramnios	9	4.9
Doppler USG	Enddiastolik akım kaybı	26	14.1
	Reverse akım	1	0.5

*Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti

Hastaların 111'i (%60) sezaryen ile, 65'i (%35.1) spontan vajinal yolla, 9'u (%4.9) de indüksiyonla vajinal doğum yapmışlardır. Erken doğum nedenleriyle doğum şekillerinin ilişkine bakıldığında; 65 spontan vajinal doğumun 36'sını (%55.4) preterm eylemi olan hastalar, 19'unu (%29.2) preterm eylemde olan ve EMR'si olan hastalar yapmıştır. Yüzonbir sezaryenin 49'u (%40.5) fetal distress saptanan olgulara uygulanmıştır. Dokuz indüksiyonla vajinal doğumun ise 4'ü (%44.4) intrauterin fetal ölüm, 3'ü (%33.3) fetal anomali, 1'i anhidramnios (%11), 1'i de (%11) şiddetli preeklampsi nedenli yaptırılmıştır (P<0.001).

Sezaryen endikasyonları şu şekilde idi: 27 (%14.6) KFD zemininde AFD, 22 (%11.9) AFD, 19 (%10.3) eylemde eski sezaryen, 11 (%5.9) primigravid çoğul gebelik, 5 (%2.7) kanamalı plasenta previa, 4 (%2.2) şiddetli preeklampsi, 4 (%2.2) primigravid makat prezentasyon, 4 (%2.2) baş-pelvis uygunsuzluğu, 3 (%1.6) HELLP, 2 (%1.1) indüksiyona yanıtızsızlık, 2 (%1.1) transvers geliş, 2 (%1.1) ayak prezentasyonu, birer (%0.5) tane de Bishop skoru uygunsuzluğu, ilerlemeyen eylem, maternal istek, kord prezentasyonu, ablasyo plasenta, fetal anomali idi (Tablo 4.5). Sezaryen sırasında 5 hastada (%2.7) akut mekonyum, 12 hastada (%6.5) kronik mekonyum tespit edildi. 6 hastada (%3.2) ablasyo plasenta hali mevcuttu. İndüksiyonla vajinal doğum endikasyonları ise, 4 hastada (%44) intrauterin fetal ölüm, 3 hastada (%33) fetal anomali, 1 hastada anhidramnios (%11), 1 hastada da (%11) şiddetli preeklampsi idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.3. Başvurudaki gebelikte erken doğum nedenleri

ERKEN DOĞUM NEDENİ	N	%
Preterm eylem	67	36.2
Fetal distres	45	24.3
Preterm eylem+EMR	29	15.7
EMR	13	7
İntrauterin ölü bebek	8	4.3
HELLP+Şiddetli preeklampsi	5	2.7
Şiddetli preeklampsi	4	2.2
Kanamalı plasenta previa	4	2.2
Servikal yetmezlik	3	1.6
Fetal anomali	3	1.6
Polihidramnios	1	0.5
Anhidramnios	1	0.5
Hidrops	1	0.5
Maternal hastalık	1	0.5
Toplam	185	100

Tablo 4.4. Erken doğum nedeni ile yenidoğan morbiditesi arasındaki ilişki

ERKEN DOĞUM NEDENİ	RDS n (%)	Hiperbilirubinemi n (%)	Hipoglisemi n (%)	Entübasyon ihtiyacı n (%)	CPAP İhtiyacı n (%)
Preterm Eylem	10 (%21.7)*	37 (%37.8) *	19 (%26)*	12 (%21.8)*	21 (%30)*
EMR	2 (%4.3)	7 (%7.1)	8 (%11)	6 (%10.9)	7 (%10)
Plasenta previa	1 (%2.2)	4 (%4.1)	2 (%2.7)	0 (%0)	4 (%5.7)
Servikal yetmezlik	2 (%4.3)	1 (%1)	0 (%0)	2 (%3.6)	0 (%0)
Fetal distres	22 (%47.8)*	25 (%25.5) *	32 (%43.8)*	24 (%43.6)*	23 (%32.9)*
Polihidramnios	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Fetal anomali	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Hidrops	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
İntrauterin fetal ölüm	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Şiddetli preeklampsi	2 (%4.3)	2 (%2)	2 (%2.7)	2 (%3.6)	1 (%1.4)
Şiddetli preeklampsi + HELLP	2 (%4.3)	3 (%3.1)	1 (%1.4)	2 (%3.6)	2 (%2.9)
Preterm + EMR	5 (%10.9)	19 (%19.4)	9 (12.3)	7 (%12.7)	12 (%17.1)
Anhidramnios	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Maternal hastalık	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
P	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05

*Farklılık oluşturan grup

Hastaların ortalama antenatal kalış süresi 4.5 gün (maksimum 46 gün), postnatal kalış süresi 5 gündü (maksimum 26 gün). Erken doğum nedenlerine göre, postnatal kalış sürelerinde gruplar arasında fark saptanmazken, antenatal kalış sürelerine bakıldığında EMR'lerin antenatal kalış süresinin (ortalama 9 gün); intrauterin fetal ölüm (ortalama 1 gün), preterm eylem (ortalama 1 gün), preterm

eylem ve EMR (ortalama 1 gün), fetal distres (ortalama 2 gün) olan olgulardan farklı olduğu gözlemlendi ($P<0.001$).

Preterm eylem nedeni başvuran hastaların başvurudaki ortalama servikal açıklıkları 3 cm, preterm eylemde olup aynı zamanda da EMR olan hastaların başvuruda servikal açıklıkları ortalama 1.2 cm idi ($P<0.001$).

Preterm eylemde olan hastalardan, başvuruda servikal açıklığı 0-2 cm arasında olanlarda antenatal kalış süresi ortalama 6.8 ± 6.4 gün, ≥ 2 ve ≤ 3 cm olanlarda 4.4 ± 5.4 gün, ≥ 3.1 ve ≤ 5 cm olanlarda 0.5 ± 0.9 gün idi (Tablo 4.7). EMR olan hastalarda başvuruda servikal açıklığı 0-2 cm arasında olanlarda antenatal kalış süresi ortalama 7.9 ± 8.1 gün, ≥ 2 ve ≤ 3 cm olanlarda 2 ± 2 gün, ≥ 3.1 ve ≤ 5 cm olanlarda 0.5 ± 0.5 gün idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.5. Sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	N	%
KFD zemininde AFD	27	14.6
AFD	22	11.9
Eylemde eski sezaryen	19	10.3
Primigravid çoğul gebelik	11	5.9
Plasenta previa	5	2.7
Şiddetli preeklampsi	4	2.2
Primigravid makat prezentasyon	4	2.2
Baş-pelvis uygunsuzluğu	4	2.2
HELLP	3	1.6
İndüksiyona yanıtızlık	2	1.1
Transvers geliş	2	1.1
Ayak prezentasyonu	2	1.1
Bishop uygunsuzluğu	1	0.5
İlerlemeyen eylem	1	0.5
Maternal istek	1	0.5
Kord prezentasyonu	1	0.5
Ablasyo plasenta	1	0.5
Fetal anomali	1	0.5
Toplam	111	100

Tablo 4.6. İndüksiyonla vajinal doğum endikasyonları

İVD ENDİKASYONLARI	N	%
İntrauterin fetal ölüm	4	44
Fetal anomali	3	33
Anhidramnios	1	11
Şiddetli preeklampsi	1	11

Tablo 4.7. Preterm eylemde olan hastaların başvurdaki servikal açıklıklarına göre antenatal kalış süreleri

PRETERM-BAŞVURUDA AÇIKLIK (cm)	n	Ortalama Kalış Süresi (gün)	SD
0 – 2	20	6.8	6.4
≥2 - ≤3	25	4.4	5.4
≥3.1 - ≤5	11	0.5	0.9

Tablo 4.8. Erken membran rüptürü olan hastaların başvurdaki servikal açıklıklarına göre antenatal kalış süreleri

EMR-BAŞVURUDA AÇIKLIK (cm)	n	Ortalama Kalış Süresi (gün)	SD
0 – 2	15	7.9	8.1
≥2 - ≤3	6	2	2
≥3.1 - ≤5	4	0.5	0.5

Tokolitik tedavi başlanan 11 hastada ya tokolitik ajan değiştirilmek zorunda kalınmış ya da tedaviye yeni bir tokolitik eklenmiştir. İV β -mimetik ile tedaviye başlanan 7 hastadan 4'ünde tokolitik ajan değiştirilip magnezyum ile tedaviye devam edilmiş (2'sinde maternal taşikardi, 1'inde fetal taşikardi, 1'inde kan şekeri yüksekliği nedeniyle), 2'sinde fetal taşikardi nedenli tedaviye Ca kanal blokörüyle devam edilmiş, bu hastalardan 1'inde Ca kanal blokörüyle kontraksiyonlar devam ettiğinden tedaviye magnezyum ile devam edilmiş, 1'inde de fetal taşikardi nedenli önce tedavi indometazinle değiştirilmiş ancak kontraksiyonlar devam ettiğinden tedaviye daha sonra magnezyum eklenmiştir. Magnezyum ile tedaviye başlanan 3

hastadan 2'sinin tedavisine, tedaviye cevapsızlık nedeniyle indometazin eklenmiş 1'inin tedavisi de Ca kanal blokör tedavisiyle değiştirilmiştir. Ca kanal blokör ile tedaviye başlanan 1 hastanın da tedavisine kontraksiyonlar devam ettiği için indometazin eklenmiştir. En uzun süre tokoliz alan hasta 50 gün aldı ve ortalama tokoliz tedavi süresi 2.1 gündü.

Açıklığı 0-2 cm arasında başvuran preterm hastalarda tokolitik olarak İV β -mimetik kullanıldığında doğum ortalama 7.6 ± 6.5 gün geciktirilebilirken, İV magnezyum kullanılanlarda 8.3 ± 7 gün geciktirilebildi. Servikal açıklığı ≥ 2 ve ≤ 3 cm başvuran preterm eylem hastalarında İV β -mimetik ile doğum 7.3 ± 6.4 gün, İV magnezyum kullananlarda 5.3 ± 1.5 geciktirilebildi. Üç cm ile beş cm arasında açıklığı olan hastalarda tercih edilen İV tokolitik β -mimetik oldu ve doğum 2 ± 1.4 gün durdurulabildi. (Tablo 4.9, 4.10)

Tablo 4.9. İntravenöz β -mimetikle tokolitik tedavinin farklı servikal açıklıklarda doğumu geciktirmede etkisi

PRETERM-BAŞVURUDA AÇIKLIK (cm)	n	B-mimetik tedavi ile latens süresi (gün)	SD
0-2	11	7.6	6.5
$\geq 2-\leq 3$	12	7.3	6.4
$\geq 3.1-\leq 5$	2	2	1.4

Tablo 4.10. İntravenöz magnezyum ile tokolitik tedavinin farklı servikal açıklıklarda doğumu geciktirmede etkisi

PRETERM-BAŞVURUDA AÇIKLIK (cm)	N	Mg tedavisi ile latens süresi (gün)	SD
0-2	6	8.3	7
$\geq 2-\leq 3$	3	5.3	1.5

Aylara göre erken doğum oranlarına bakıldığında, Ocak ayında 20 (%10.8), Şubat'a 14 (%7.6), Mart'ta 18 (%9.7), Nisan'da 17 (%9.2), Mayıs'ta 20 (%10.8), Haziran'da 24 (%13), Temmuz'da 14 (%7.6), Ağustos'ta 9 (%4.9), Eylül'de 12

(%6.5), Ekim’de 14 (%7.6), Kasım’da 11 (%5.9), Aralık’ta 12 (%6.5) erken doğum olmuştur.

Fetal distres bulgusu saptanan yenidoğanlarda 1. dakika ($P<0.05$) ve 5. dakika ($P<0.01$) APGAR skoru, doğum kilosu ($P<0.001$), umbilikal arter ve ven pH’sı ($P<0.01$) distres bulgusu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.01$). Fetal distres olanlarda hastanede kalış süresi ortalama 15 gün iken, fetal distres olmayanlarda 2 gün idi ($P<0.001$). İki grup arasında mortalite açısından fark saptanmadı.

Birinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında, 0-3 arası 63 bebek (%34.1), 4-7 Apgar arası 68 bebek (%36.8), 8-10 arası 54 bebek (%29.2) doğmuştur. Beşinci dakika Apgar skorlarına bakıldığında 0-3 Apgarlı 32 bebek (%17.3), 4-7 Apgarlı 45 bebek (%24.3), 8-10 Apgarlı 108 bebek (%58.4) mevcuttu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Prematüre yenidoğanların APGAR skorları

	APGAR SKORU			TOPLAM
	0-3	4-7	8-10	
1.Dakika	63(%34.1)	68(%36.8)	54(%29.2)	185
5.Dakika	32(%17.3)	45(%24.3)	108(%58.4)	185

Umbilikal arter ve ven pH’larına bakıldığında; umbilikal arterde kan gazı çalışılabilen 138 bebekten, 2’sinde (%1.4) pH: <7 , 23’ünde (%16.7) pH: ≥ 7 - <7.2 ve 113’ünde (%81.9) pH: ≥ 7.2 idi. Umbilikal vende kan gazı çalışılabilen 139 bebekten 2’sinin (%1.4) pH: <7 , 20’sinin (%14.4) pH: ≥ 7 - <7.2 , 117’sinin (%84.2) pH: ≥ 7.2 idi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Prematüre yenidoğanların umbilikal arter ve ven pH'ları

	KAN GAZI (pH)			TOPLAM
	<7	≥7-<7.2	≥7.2	
Arter	2	23	113	138
%	1.4	16.7	81.9	100
Ven	2	20	117	139
%	1.4	14.4	84.2	100

Doğum ağırlıklarına göre bebeklerin dağılımı şu şekildeydi: Doğum anında 23 bebek (%12.4) 1000 gramdan küçük, 38 bebek (%20.5) 1000-1499 g, 33 bebek (%17.8) 1500-1999 g, 41 bebek (%22.2) 2000-2499 g ve 50 bebek (%27) ≥2500 g idi (Tablo 4.13).

Bebekler New Ballard Skorlamasına göre değerlendirildiğinde (değerlendirilebilen bebek sayısı:160); <29 hafta 25 bebek (%13.5), 30-34 hafta 64 bebek (%34.6), > 35 hafta 71 bebek (%38.4) mevcuttu. Bebeklerin 140'ı (%75.7) AGA, 16'sı (%8.6) SGA ve 4'ü (%2.2) LGA olarak değerlendirildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıkları

	DOĞUM AĞIRLIĞI					TOPLAM
	<1000g	1000-1499 g	1500-1999g	2000-2499 g	≥2500 g	
N	23	38	33	41	50	185
%	12.4	20.5	17.8	22.2	27	100

Tablo 4.14. Prematüre yenidoğanların New Ballard ve Lubchenko değerlendirmeleri

NEW BALLARD-LUBCHENKO	n	%
<29 hafta	25	13.5
30-34 hafta	64	34.6
>35 hafta	71	38.4
SGA	16	8.6
AGA	140	75.7
LGA	4	2.2

Dosyalarına ulaşılabilen bebeklerden yenidoğan döneminde, 4'ünde (%2.2) intrakranial kanama, 11'inde (%5.9) konvülziyon, 46'sında (%24.9) RDS, 4'ünde (%2.2) hipotermi, 98'inde (%53) hiperbilirubinemi, 12'sinde (%6.5) sepsis, 6'sında (%3.2) NEK, 73'ünde (%39.5) hipoglisemi, 9'unda (%4.9) trombositopeni, 13'ünde (%7) hipokalsemi, 1'inde (%0.5) hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), 1'inde (%0.5) hidrops, 4'ünde (%2.2) yenidoğanın geçici takipnesi, 4'ünde (%2.2) yenidoğan mekonyum aspirasyonu, 11'inde (%6) yenidoğan retinopatisi gözlemlendi.

Ellibeş bebek (%29.7) doğum sonrası entübe edildi, 70'inin (%37.8) CPAP ihtiyacı oldu. Seksenbeş bebeğin (%45) doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oldu. Hastanede ortalama kalış süresi 12.8 gün idi (en uzun kalan 131 gün kaldı).

İkiyüzbeş bebeğin mortalite bilgilerine ulaşıldı. Mortalite bilgilerine ulaşılan bebeklerin mortalite oranı (45/205) 219/1000 olarak hesaplandı. Mortalitelere 31'i (%70) 29+6 haftadan küçük doğumlarda gerçekleşmişti ve bunların 15'i (%48) intrauterin fetal ölüm idi. Otuz hafta ile otuzdört hafta altı gün arası doğumlarda mortalite sayısı 8 (%17) idi ve intrauterin fetal ölüm sayısı bu grupta 2 (%25) idi. 35 hafta ve daha üzeri doğumlarda mortalite sayısı 6 (%13), intrauterin fetal ölüm sayısı 1(%16) idi.

Otuzdört bebeğin (%18.4) doğum sonrası surfaktan ihtiyacı oldu. En çok 4 kez surfaktan uygulaması yapıldı.

Doğum haftası ile doğum kilosu arasında ve doğum haftası ile New Ballard skorlaması arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.15, 4.16).

Tablo 4.15. Doğum haftası ile doğum kilosu arasındaki ilişki

	DOĞUM KİLOSU										p
	≤999 g		1000-1499 g		1500-1999 g		2000-2499 g		≥2500 g		
Doğum Haftası	N	%	n	%	n	%	N	%	N	%	
≤29 hafta 6 gün	21	91.3	20	52.6	2	6.1	2	4.9	0	0	<0.001
30-34 hafta	2	8.7	14	36.8	28	84.8	17	41.5	14	28	
≥35 hafta	0	0	4	10.5	3	9.1	22	53.7	36	72	

Tablo 4.16. Doğum haftası ile New Ballard sınıflaması arasındaki ilişki

	NEW BALLARD SINIFLAMASI						P
	≤29 hafta		30-34 hafta		≥35 hafta		
Doğum Haftası	n	%	n	%	n	%	
≤29 hafta 6 gün	22	88	3	4.7	1	1.4	<0.001
30-34 hafta	2	8	57	89.1	13	18.3	
≥35 hafta	1	4	4	6.3	57	80.3	

Doğum haftası ile umbilikal arter ve ven pH'ları arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlemlendi.

Doğum haftası ile yenidoğan dönemine ait komplikasyonlar değerlendirildiğinde, doğum haftası ile intrakranial kanama (tamamı 29 hafta 6 günden küçük doğumlarda) ($p<0.01$), konvülsiyon (%72.7'si 29 hafta 6 günden küçük doğumlarda) ($p<0.001$), RDS (%45.7'si 29 hafta 6 günden küçük doğumlarda, %43.5'i 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.001$), hiperbilirubinemi (%54.1'i 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.001$), hipoglisemi (%56.2'si 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.01$), trombositopeni (%55.6 29 hafta 6 günden küçük, %44.4'ü 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.05$), entübe edilme (%43.6'sı 29 hafta 6 günden küçük, %43.6'sı 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.001$), sürekli pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP, continuous positive airway pressure) ihtiyacı (%67.1'i 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.001$), mortalite (%68.9'u 29 hafta 6 günden küçük doğumlarda) ($p<0.001$), surfaktan ihtiyacı (%47.1'i 29 hafta 6 günden küçük, %41.2'si 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda) ($p<0.001$), yenidoğan retinopatisi (%81.8'i 29 hafta 6 günden küçük doğumlarda) ($p<0.001$) arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 4.17). Doğum haftası ile yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve CPAP uygulanma süreleri, surfaktan uygulama sayıları arasında

negatif yönde ilişki bulundu. Ancak doğum haftasıyla hipotermi, sepsis, NEK, hipokalsemi, hipoksik iskemik ensefalopati, hidrops, yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğan mekonyum aspirasyonu arasında ilişki bulunamadı.

Tablo 4.17. Doğum haftası-yenidoğan dönemi komplikasyonları arasındaki ilişki

	≤29 hafta 6 gün	30-34 hafta 6 gün	≥35 hafta	P
İntrakranial kanama	4 (%100)*	0	0	<0.01
Konvülziyon	8 (%72.7)*	2 (%18.2)	1 (%9.1)	<0.001
RDS	21 (%45.7)*	20 (%43.5)	5 (%10.9)	<0.001
Hiperbilirubinemi	14 (%14.3)	53 (%40.5)*	31 (%31.6)	<0.001
Hipoglisemi	15 (%20.5)	41 (%56.2)*	17 (%23.3)	<0.01
Trombositopeni	5 (%55.6)*	4 (%44.4)	0	<0.05
Entübasyon ihtiyacı	24 (%43.6)*	24 (%43.6)*	7 (%12.7)	<0.001
CPAP ihtiyacı	13 (%18.6)	47 (%67.1)*	10 (%14.3)	<0.001
Mortalite	31 (%68.9)*	8 (%17.8)	6 (%13.3)	<0.001
Surfaktan ihtiyacı	16 (%47.1)*	14 (%41.2)	4 (%11.8)	<0.001
Yenidoğan retinopatisi	9 (%81.8)*	2 (%18.2)	0	<0.001

*Farklılık oluşturan grup

Plasenta özellikleri ve mortalite birlikte değerlendirildiğinde, 6 ablasyo plasenta olgusunda 3 (%50) mortalite saptanırken, plasentası normal olarak değerlendirilen 179 olguda mortalite 42 (%23.5) idi ($P>0.05$). Ablasyo plasenta olan olgularla normal plasentası olan olgular değerlendirildiğinde iki grup arasında ortalama 1. ve 5. dakika APGAR skorları, arteriyel ve venöz kan gazı pH'ları arasında fark saptanmadı.

29 hafta 6 gün altındaki 45 doğumun 17'si (%37.8) SVD, 21'i (%46.7) sezaryen, 7'si (%15.6) İVD idi (Tablo 4.18). Bu haftada 3 hastaya intrauterin fetal ölüm nedeni, 3 hastaya fetal anomali nedeni, 1 hastaya da anhidramnios nedeni doğum indüksiyonu yapılmışken, 1 hastaya şiddetli preeklampsi, 2 hastaya eski sezaryen, 1 hastaya primigravid makat prezentasyon, 4 hastaya akut fetal distres, 9 hastaya kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 hastaya baş-pelvis

uygunsuzluğu, 1 hastaya transvers geliş, 1 hastaya kord prezentasyonu, 1 hastaya da ablasyo plasenta nedenli sezaryen yapıldı (Tablo 4.19).

30-34+6 hafta arasındaki 75 doğumun 22'si (%29.3) SVD, 52'si (%69,3) sezaryen, 1'i (%1.3) İVD idi (Tablo 4.18). Bu haftalar arasında 1 hastaya intrauterin fetal ölüm nedenli doğum indüksiyonu uygulandı. Bu haftalar arasındaki doğumlarda sezaryen endikasyonları şu şekildeydi: 2 şiddetli preeklampsi, 10 eski sezaryen, 3 primigravid makat prezentasyonu, 9 akut fetal distres, 15 kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 indüksiyona yanıtızlık (intrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon), 1 ilerlemeyen eylem, 5 kanamalı plasenta previa, 1 ayak prezentasyonu, 5 primigravid çoğul gebelik (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. Doğum haftası-doğum şekli

	SVD		İVD		SEZARYEN	
	N	%	N	%	n	%
≤29+6 hafta	17	37.8	7	15.6	21	46.7
30-34+6 hafta	22	29.3	1	1.3	52	69.3
≥35 hafta	26	40	1	1.5	38	58.5

Otuzbeş hafta ve üzeri 65 doğumun 26'sı (%40) SVD, 38'i (%58.5) sezaryen, 1'i (%1.5) İVD idi (Tablo 4.18). Bu dönemde 1 hastaya şiddetli preeklampsi, 3 hastaya HELLP, 7 hastaya eski sezaryen, 9 hastaya akut fetal distres, 3 hastaya kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 hastaya bishop uygunsuzluğu, 1 hastaya indüksiyona yanıtızlık (intrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon), 3 hastaya baş-pelvis uygunsuzluğu, 1 hastaya transvers geliş, 1 hastaya ayak prezentasyonu, 6 hastaya primigravid çoğul gebelik, 1 hastaya fetal anomali, 1 hastaya maternal istek nedenli sezaryen yapılırken, 1 hastaya şiddetli preeklampsi nedenli doğum indüksiyonu yapıldı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Doğum haftası–sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	HASTA SAYISI		
	<29 hafta	30-34 hafta	>35 hafta
Şiddetli preeklampsi	1	2	1
Eski sezaryen	2	10	7
Primigravid makat prezentasyon	1	3	0
AFD	4	9	9
KFD zemininde AFD	9	15	3
CPD	1	0	3
Transvers geliş	1	0	1
Kord prezentasyonu	1	0	0
Ablasyo plasenta	1	0	0
İndüksiyona yanıtsızlık	0	1*	1*
İlerlemeyen eylem	0	1	0
Kanamalı plasenta previa	0	5	0
Ayak prezentasyon	0	1	1
Primigravid çoğul gebelik	0	5	6
HELLP	0	0	3
Bishop uygunsuzluğu	0	0	1
Fetal anomali	0	0	1
Maternal istek	0	0	1

*İntrauterin fetal ölüm nedeni induksiyon başlanmıştır

Hipertansif erken doğumlar değerlendirildiğinde; hipertansif erken doğumların ortalama doğum haftası 32.2 ± 3.2 hafta iken, hipertansif olmayanlarınkı 32.4 ± 4.06 idi ve istatistiksel fark yoktu.

Hipertansif olan 50 hastanın erken doğum nedenleri şu şekildeydi: 4 (%8) preterm eylem, 31(%62) fetal distres, 1 polihidramnios (%2), 2 (%4) intrauterin fetal ölüm, 4 (%8) şiddetli preeklampsi, 5 (%10) şiddetli preeklampsi+HELLP(P<0.001). Hipertansif hastalığın şekliyle preterm doğum nedeni arasında ilişki bulunamadı. Hipertansif gebelere yapılan obstetrik ultrasonografi sonucunda, bu grupta hipertansif olmayanlarla kıyaslandığında simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliğinin (P<0.001) ve doppler ultrasonografide de end-diastolik akım kaybının daha fazla olduğu saptandı (P<0.001).

Hipertansif gebelerle hipertansif olmayanların antenatal kalış süresi arasında istatistiksel fark bulunamadı. Ancak postnatal kalış süresi hipertansif olanlarda 5 gün, olmayanlarda 4 gün idi ve istatistiksel olarak fark anlamlı idi (p<0.05).

Hipertansif olmayan 135 hastadan 63'ü (%46.6) spontan vajinal doğum, 64'ü sezaryen (%47.4), 8'i (%5.9) indüksiyonla vajinal doğum yaptı (Tablo 4.20). Bu gruptaki hastalardan 3'üne (%2) fetal anomali, 4'üne de (%3) intrauterin fetal ölüm, 1'ine de (%0.7) anhidramnios nedenli indüksiyonla vajinal doğum, 17'sine (%12.6) eski sezaryen, 4'üne (%3) primigravid makat prezentasyon, 10'una (%7.4) akut fetal distres, 6'sına (%4.4) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1'ine (%0.7) Bishop uygunsuzluğu, 1'ine (%0.7) indüksiyona yanıtızsızlık (intrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon), 4'üne (%3) baş-pelvis uygunsuzluğu, 1'ine (%0.7) transvers geliş, 5'ine (%3.7) kanamalı plasenta previa, 2'sine (%1.5) ayak prezentasyonu, 9'una (%6.7) primigravid çoğul gebelik, 1'ine (%0.7) maternal istek, 1'ine (%0.7) kord prezentasyonu, 1'ine (%0.7) ablasyo plasenta, 1'ine (%0.7) fetal anomali nedenli sezaryenle doğum yaptırılmıştır (Tablo 4.21). Hipertansif olan 50 hastadan 2'si(%6) spontan vajinal doğum, 47'si sezaryen (%92), 1'i de indüksiyonla vajinal doğum (%2) yapmıştır (Tablo 4.20). Hipertansif hastalıkla (kronik hipertansiyon, hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyona süperempoze şiddetli preeklampsi, HELLP, HELLP+şiddetli preeklampsi) doğum şekli arasında ilişki bulunamadı. Sezaryen yapılan hastalardan 4'ünün endikasyonu şiddetli preeklampsi (%6), 3'ünün (%6) HELLP, 2'sinin (%4) eski sezaryen, 12'sinin (%24) akut fetal distres, 21'inin (%42) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1'inin (%2) indüksiyona yanıtızsızlık (intrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon), 1'inin (% 2) ilerlemeyen eylem, 1'inin (%2) transvers geliş, 2'sinin

(%4) primigravid çoğul gebelik idi (Tablo 4.21). Bu gruptaki 1 hastaya da (%2) Şiddetli preeklampsi nedenli indüksiyonla vajinal doğum yaptırıldı (Tablo 4.6).

Tablo 4.20. Hipertansif olan gebelerle olmayanların doğum Şekilleri

HİPERTANSİYON	DOĞUM ŞEKLİ						TOPLAM
	SVD		SEZARYEN		İVD		
	n	%	n	%	N	%	
YOK	63	46.6	64	47.8	8	5.9	135
VAR	2	6	47	92	1	2	50

Tablo 4.21. Hipertansif olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	HASTA SAYISI	
	HİPERTANSİYON YOK	HİPERTANSİYON VAR
Şiddetli preeklampsi	0	4
Eski sezaryen	17	2
Primigravid makat prezentasyon	4	0
AFD	10	12
KFD zemininde AFD	6	21
CPD	4	0
Transvers geliş	1	1
Kord prezentasyonu	1	0
Ablasyo plasenta	1	0
İndüksiyona yanıtızlık	1*	1*
İlerlemeyen eylem	0	1
Kanamalı plasenta previa	5	0
Ayak prezentasyon	2	0
Primigravid çoğul gebelik	9	2
HELLP	0	3
Bishop uygunsuzluğu	1	0
Fetal anomali	1	0
Maternal istek	1	0

*İntrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon başlanmıştır

Hipertansif olanların ortalama New Ballard skoru 33 hafta iken, olmayanlarınkı 35 hafta idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Hipertansif olmayan gebeliklerde ortalama doğum kilosu 2320 g, hipertansif olanlarda 1440 g idi ve fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.01$). Hipertansif olan anne bebeklerinden 9 bebek (%18) 1000 gramdan küçük, 16 bebek

(%32) 1000-1499 g, 10 bebek (%20) 1500-1999 g, 8 bebek (%16) 2000-2499 g ve 7 bebek (%14) ≥ 2500 g idi. Hipertansif olmayan anne bebeklerinde ise; 14 bebek (%10.4) 1000 gramdan küçük, 22 bebek (%16.3) 1000-1499 g, 23 bebek (%17) 1500-1999 g, 33 bebek (%24.4) 2000-2499 g ve 43 bebek (%31.9) ≥ 2500 g idi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hipertansif olan ve olmayan anne bebeklerinin doğum kiloları

		DOĞUM AĞIRLIĞI				
		<1000 g	1000-1499g	1500-1999g	2000-2499g	≥ 2500 g
HT Yok	N	14	22	23	33	43
	%	10.4	16.3	17	24.4	31.9
HT Var	N	9	16	10	8	7
	%	18	32	20	16	14

Hipertansif olan anne bebeklerinden yoğun bakım ihtiyacı olanların yoğun bakımda ortalama kalış süresi 5 gün idi ve hipertansif olmayan anne bebeklerinden anlamlı olarak daha uzundu ($p<0.01$). Yüzotuzbeş hipertansif olmayan anne bebeğinin 34'ünün (%25.2) entübasyon ihtiyacı olurken, 50 hipertansif anne bebeğinin 21'inin (%42) entübasyon ihtiyacı oldu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hipertansif olan anne bebeklerinin ortalama hastanede kalış süresi 13 gün, olmayanların ortalama kalış süresi 6 gün idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Hipertansif anne bebeklerinin ortalama umbilikal arter pH'sı 7.27 olmayanların pH'sı 7.29 idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 4.23). Umbilikal ven pH'sı hipertansif anne bebeklerinde 7.27, hipertansif olmayan anne bebeklerinin pH'sı 7.3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansif ve hipertansif olmayan anne bebekleri arasında mortalite, surfaktan uygulaması, CPAP süreleri arasında fark bulunamadı.

Tablo 4.23. Hipertansif olan ve olmayan anne bebeklerinin yenidoğan komplikasyonları

	Hipertansif anne bebekleri	Hipertansif olmayan anne bebekleri	P
Yoğun bakımda ortalama kalış süresi	5	0	<0.01
Hastanede ortalama kalış süresi	13	6	<0.05
Entübe olan bebek %	42	25.2	<0.05
Ortalama umbilikal arter pH	7.27	7.29	<0.05

Erken membran rüptürü (EMR) olan erken doğumlar değerlendirildiğinde; EMR olan erken doğumlarla EMR olmayan erken doğumlar arasında ilk başvurudaki servikal açıklık, postnatal kalış süresi, yenidoğanın doğum haftası, doğum kilosu, New Ballard skoru, yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve CPAP süreleri, hastanede kalış süresi, surfaktan uygulanması ve uygulama sayısı, yenidoğan mortalitesi. Umbilikal arter ve ven pH'ları arasında fark bulunamadı. Ancak EMR olanların ortalama antenatal kalış süresi 2 gün, olmayanların ortalama kalış süresi 4.5 gün idi ve çok önemli düzeyde fark var olarak değerlendirildi ($p<0.01$). EMR olmayan 140 hastadan 37'si (%26.4) spontan vajinal doğum, 94'ü (%67.1) sezaryen, 9'u (%6.4) induksiyonla vajinal doğum yaptı (Tablo 4.24). EMR olmayan hastalardan 4'ü (%2.1) şiddetli preeklampsi, 3'ü HELLP (%2.1), 15'i (%10.7) eski sezaryen, 2'si (%1.4) primigravid makat prezentasyon, 18'i (%12.9) akut fetal distres, 26'sı (%18.6) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 2'si (%1.4) induksiyona yanıtızlık, 3'ü (2.1) baş-pelvis uygunsuzluğu, 2'si (%1.4) transvers geliş, 4'ü (%2.9) kanamalı plasenta previa, 2'si (%1.4) ayak prezentasyonu, 1'i fetal anomali (%0.7), 9'u (%6.4) primigravid çoğul gebelik, 1'i (%0.7) maternal istek, 1'i (%0.7) ablasyo plasenta, 1'i (%0.7) ilerlemeyen eylem nedeni sezaryenle doğum

yaparken (Tablo 4.25),1'i şiddetli preeklampsi, 3'ü (%2.1) fetal anomali, 4'ü (%2.9) intrauterin fetal ölüm (%2.9), 1'i de (%0.7) anhiramnios nedeniyle indüksiyonla vajinal doğum yaptı. EMR olan 45 hastadan 28'i (%62.2) spontan vajinal doğum, 17'si (%37.8) sezaryenle doğum yaptı (Tablo 4.24). Bu gruptaki sezaryen endikasyonları; 4 hastada (%8.9) eski sezaryen, 2 hastada (%4.4) primigravid makat prezentasyon, 4 hastada (%8.9) akut fetal distres, 1 hastada (%2.2) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 hastada (%2.2) Bishop uygunsuzluğu, 1 hastada (%2.2) baş-pelvis uygunsuzluğu, 1 hastada (%2.2) kanamalı plasenta previa, 2 hastada (%4.4) primigravid çoğul gebelik, 1 hastada (%2.2) kord prezentasyonu idi (Tablo 4.25). Gruplar arasında doğum şekilleri ve endikasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Gebelikte diabetes mellitus (DM) (tip I,tip II veya gestasyonel) olan erken doğumlar değerlendirildiğinde; DM olan erken doğumlarla DM olmayan erken doğumlar arasında ilk başvurudaki servikal açıklık, antenatal ve postnatal kalış süresi, yenidoğanın doğum haftası, doğum kilosu, New Ballard skoru, yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve CPAP süreleri, hastanede kalış süresi, surfaktan uygulanması ve uygulama sayısı, yenidoğan mortaliteleri, umbilikal arter ve ven pH'ları arasında fark bulunamadı. Diabetik olan hastalarla olmayan hastaların erken doğum nedenleri arasında fark bulunamadı. Ayrıca DM tipleri ile (tip I, tip II, gestasyonel) erken doğum nedenleri arasında da bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

Tablo 4.24. EMR olan gebelerle olmayanların doğum şekilleri

EMR	DOĞUM ŞEKLİ						TOPLAM
	SVD		SEZARYEN		İVD		
	N	%	n	%	n	%	
YOK	37	26.4	94	67.1	9	6.4	140
VAR	28	62.2	17	37.8	0	0	45

Diabetik olmayan 168 hastadan 60'ı (%35.7) spontan vajinal doğum, 99'u (%58.9) sezaryen, 9'u (%5.4) indüksiyonla vajinal doğum yaptı (Tablo 4.26). Bu gruptaki hastalardan 3'üne (%1.8) şiddetli preeklampsi, 3'üne (%1.8) HELLP, 14'üne (%8.3) eski sezaryen, 4'üne (%2.4) primigravid makat prezentasyon, 19'una

(%11.3) akut fetal distres, 26'sına (%15.5) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1'ine (%0.6) bishop uygunsuzluğu, 2'sine (%1.2) indüksiyona yanıtızlık, 3'üne (%1.8) baş-pelvis uygunsuzluğu, 1'ine (%0.6) ilerlemeyen eylem, 2'sine (%1.2) transvers geliş, 5'ine (%3) kanamalı plasenta previa, 2'sine (%1.2) ayak prezentasyonu, 10'una (%6) primigravid çoğul gebelik, 1'ine (%0.6) maternal istek, 1'ine (%0.6) kord prezentasyonu, 1'ine (%0.6) ablasyo plasenta, 1'ine (%0.6) fetal anomali nedenli sezaryen yapılırken (Tablo 4.27), 3 hastaya (%1.8) fetal anomali, 4 hastaya (%2.4) intrauterin fetal ölüm, 1 hastaya (%0.6) şiddetli preeklampsi, 1 hastaya da (%0.6) anhidramnios nedenli indüksiyonla vajinal doğum yaptırıldı. Diabetik olan 17 hastadan 5'i (%29.4) spontan vajinal doğum, 12'si (%70.6) sezaryen ile doğum yaptı (Tablo 4.26). Bu hastaların sezaryen endikasyonları; 1 (%5.9) şiddetli preeklampsi, 5 (%29.4) eski sezaryen, 3 (%17.6) akut fetal distres, 1 (%5.9) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 baş-pelvis uygunsuzluğu, 1 primigravid çoğul gebelik (%5.9) idi (Tablo 4.27). Doğum şekilleri ve endikasyonları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Doğum sonrası entübe edilen yenidoğanlarla entübe edilmeyenler kıyaslandığında; entübe edilmeyen 130 bebekte 22 (%16.9) mortalite varken, entübe edilen 55 bebekte bu sayı 23 (%41.8) idi ve istatistiksel olarak ileri düzeyde fark var olarak değerlendirildi ($P<0.01$). Sürfaktan, entübe edilmeyen bebeklerden 3'üne (%2.3) uygulanırken, entübe edilenlerden 31'ine (%56.4) uygulandı. Sürfaktan uygulanma sayısı da entübe edilen bebeklerde edilmeyenlere göre daha fazlaydı ve bu da ileri düzeyde anlamlı bir farktı ($P<0.001$). Entübe edilen bebeklerin hastanede ortalama kalış süresi 21 gün iken, edilmeyenlerin ortalama kalış süresi 2 gün idi ($P<0.001$).

Takip durumuna göre gebelik sonuçları değerlendirildiğinde, takipsiz olan 18 gebelikte mortalite sayısı 9 (%50) iken takipli olan 167 gebelikte bu sayı 36 (%21.6) idi ($P<0.05$). Bu iki grup arasında, yenidoğanın yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Önceki gebeliğinde erken doğum yapan ve yapmayan hastaların, mevcut gebelikte ilk başvuru anındaki gebelik haftaları arasında fark saptanmadı. Ancak, önceki gebeliğinde erken doğum yapanların, mevcut gebelikteki ortalama doğum haftası 30.6 iken, önceki doğumu peterm olmayan hastaların ortalama doğum haftası

34.1 haftaydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). Önceki gebelikteki erken doğum nedeniyle, mevcut gebelikteki doğum haftası arasında bir ilişki bulunamadı.

Tablo 4.25. EMR olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	HASTA SAYISI	
	EMR YOK	EMR VAR
Şiddetli preeklampsi	4	0
Eski sezaryen	15	4
Primigravid makat prezentasyon	2	2
AFD	18	4
KFD zemininde AFD	26	1
CPD	3	1
Transvers geliş	2	0
Kord prezentasyonu	0	1
Ablasyo plasenta	1	0
İndüksiyona yanıtızsızlık	2*	0
İlerlemeyen eylem	1	0
Kanamalı plasenta previa	4	1
Ayak prezentasyon	2	0
Primigravid çoğul gebelik	9	2
HELLP	3	0
Bishop uygunsuzluğu	0	1
Fetal anomali	1	0
Maternal istek	1	0

*İntrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon başlanmıştır.

Tablo 4.26. Diabetik olan gebelerle olmayanların doğum şekilleri

DM	DOĞUM ŞEKLİ						TOPLAM
	SVD		SEZARYEN		İVD		
	N	%	N	%	n	%	
YOK	60	35.7	99	58.9	9	5.4	168
VAR	5	29.4	12	70.6	0	0	17

27 çoğul gebeliğin 24'ünde (%88.9) preterm eylem varken, çoğul olmayan 158 gebeliğin 92'sinde (%58.2) preterm eylem saptandı. Çoğul preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 31.2 ± 3.8 hafta, ortalama doğum haftası 31.9 ± 4.1 hafta iken, çoğul olmayan preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 32.9 ± 3.5 ve ortalama doğum haftası 33.5 ± 3.4 hafta idi (Tablo 4.28). EMR olup preterm eylemi olmayan hastaların ortalama başvuru haftası 30.4 ± 3.5 hafta, ortalama doğum haftası 32.3 ± 2.6 hafta idi. Preterm eylem olup EMR'si olmayan hastaların ortalama başvuru haftası 33.1 ± 3.5 hafta, ortalama doğum haftası 33.6 ± 3.5 hafta idi. EMR'si olup preterm eylemde olan hastaların ortalama başvuru haftası 32.4 ± 3.4 hafta, ortalama doğum haftası 33 ± 3.4 hafta idi (Tablo 4.29).

Tablo 4.27. Diabetik olan gebelerle olmayanların sezaryen endikasyonları

SEZARYEN ENDİKASYONLARI	HASTA SAYISI	
	DM YOK	DM VAR
Şiddetli preeklampsi	3	1
Eski sezaryen	14	5
Primigravid makat prezentasyon	4	0
AFD	19	3
KFD zemininde AFD	26	1
CPD	3	1
Transvers geliş	2	0
Kord prezentasyonu	1	0
Ablasyo plasenta	1	0
İndüksiyona yanıtızsızlık	2	0
İlerlemeyen eylem	1	0
Kanamalı plasenta previa	5	0
Ayak prezentasyon	2	0
Primigravid çoğul gebelik	10	1
HELLP	3	0
Bishop uygunsuzluğu	1	0
Fetal anomali	1	0
Maternal istek	1	0

*İntrauterin fetal ölüm nedenli indüksiyon başlanmıştır.

Tablo 4.28. Çoğul gebeliklerle çoğul olmayan gebeliklerin ortalama başvuru ve doğum haftaları

	Ortalama başvuru haftası (±SD)	Ortalama doğum haftası (±SD)
Çoğul preterm eylemler*	31.2±3.8	31.9±4.1
Tekil preterm eylemler	32.9±3.5	33.5±3.4

*Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti.

Tablo 4.29. Preterm eylem, EMR ve preterm eylem ve EMR'si olan gebelerin ortalama başvuru ve doğum haftaları

	Ortalama başvuru haftası (±SD)	Ortalama doğum haftası (±SD)
Preterm eylem	33.1±3.5	33.6±3.5
EMR	30.4±3.5	32.3±2.6
Preterm eylem+EMR	32.4±3.4	33±3.4

Preterm doğum tehdidi nedeniyle antenatal steroid uygulanan hastaların bebeklerinde yenidoğan döneminde intrakranial kanama, konvülsiyon, hipotermi, sepsis, NEC, trombositopeni, HİE, yenidoğanın geçici takipnesi, prematüre retinopatisi, surfaktan ihtiyacı, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları açısından fark saptanmadı. Steroid uygulanan 70 hastanın 24'ünde (%34.3) RDS saptanırken, steroid uygulanmayan 115 hastanın 22'sinde (%19.1) RDS saptandı (P<0.05). Steroid uygulanan 70 hastanın (%70) 49'unda hiperbilirubinemi gözlenirken, steroid uygulanmayan 115 hastanın 49'unda (%42.6) hiperbilirubinemi saptandı (P<0.001). Steroid uygulanan hastalarda 41'inde (%58.6) hipoglisemi gelişirken, uygulanmayanların 32'sinde (%27.8) hipoglisemi gözlendi (P<0.001). Steroid uygulanan yenidoğanlardan yoğun bakım ihtiyacı olanların yoğun bakımda ortalama kalış süresi 5 gün, uygulanmayanların ortalama kalış süresi ise 3 gündü (P<0.001). Yenidoğanın hastanede toplam kalış süresi ise, steroid uygulananlarda ortalama 16 gün, uygulanmayanlarda ortalama 6 gündü (P<0.001). Yenidoğan mortalitesi açısından değerlendirildiğinde, steroid uygulanmayan 115 hastada mortalite sayısı 35

(%30.4), steroid uygulanan 70 hastada mortalite sayısı 10 (%14.3) idi ($P<0.05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Steroid uygulanan ve uygulanmayan prematüre yenidoğanlarda mortalite ve morbidite

	STEROİD VAR n (%)	STEROİD YOK n (%)	P
RDS	24 (%34.3)	22 (19.1)	<0.05
Hiperbilirubinemi	49 (%70)	49 (%42.6)	<0.001
Hipoglisemi	41 (%58.6)	32 (%27.8)	<0.001
Yoğun bakımda ortalama kalış süresi (gün)	5	3	<0.001
Hastanede ortalama kalış süresi (gün)	16	6	<0.001
Mortalite	10 (%14.3)	35 (%30.4)	<0.05

Doğum sonrası surfaktan uygulanan 34 bebekte mortalite 19 (%55.9) iken, uygulanmayan 151 bebekte mortalite 26 (%17.2) idi. Surfaktan uygulanan bebeklerde ortalama yoğun bakımda kalış süresi 10.5 gün, uygulanmayanlarda 0 gün idi ($P<0.001$). Hastanede total kalış süresi surfaktan uygulanan bebeklerde 15 gün, uygulanmayan bebeklerde 4 gün idi ($P<0.001$).

5. TARTIŞMA

Bebek mortalite ve morbiditesinin ana nedeni olan preterm doğumlar gelişmiş ülkelerde doğumların %6-7'sini oluşturmaktadır (203). Yeni doğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesi ile, yenidoğan bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum oranlarında azalma elde edilememiştir (204). Çalışmamızda preterm doğum oranı %19 olarak bulunmuştur ve literatürde belirtilenden daha yüksektir.

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 %51.9'u preterm eylem (%36.2 preterm eylem, %15.7 preterm eylem+EMR), %7'si EMR nedeni olmuştur. Erken doğumların %38.9'u ise maternal-fetal problemler nedeniyle (fetal distres, intrauterin ölü bebek, şiddetli preeklampsi, HELLP, servikal yetmezlik, plasenta previa, fetal anomali, polihidramnios, anhidramnios, hidrops, maternal hastalık) nedeniyle gerçekleşmiştir. Preterm doğumların ve spontan preterm doğum dışı nedenlerin literatürle kıyaslandığında daha yüksek saptanmasının nedeni hastanemizin referans hastanesi olmasına, hastaların sosyoekonomik düzeylerinin ve antenatal bakım imkanlarının düşüklüğüne bağlanmıştır.

Prematüriteye bağlı komplikasyonlar, preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla mortalite ve morbiditenin daha fazla olmasının nedenidir. Komplikasyon riski artmış immatürite ile artar. Prematüriteye bağlı komplikasyonlar neonatal dönemde olan kısa dönem (respiratuar ve kardiovasküler komplikasyonlar gibi) ve eğer bebek yaşar ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olursa uzun dönem (serebal palsi gibi nörolojik gelişimle ilgili problemler) komplikasyonları olarak ayrılır (205). Kısa dönem 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 şu

şekilde idi (206): 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). Bizim çalışmamızda da dosyalarına ulaşılabilen bebeklerden yenidoğan döneminde, 4'ünde (%2.2) intrakranial kanama, 11'inde (%5.9) konvülziyon, 46'sında (%24.9) RDS, 4'ünde (%2.2) hipotermi, 98'inde (%53) hiperbilirubinemi, 12'sinde (%6.5) sepsis, 6'sında (%3.2) NEK, 73'ünde (%39.5) hipoglisemi, 9'unda (%4.9) trombositopeni, 13'ünde (%7) hipokalsemi, 1'inde (%0.5) hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), 1'inde (%0.5) hidrops, 4'ünde (%2.2) yenidoğanın geçici takipnesi, 4'ünde (%2.2) yenidoğan mekonyum aspirasyonu, 11'inde (%6) yenidoğan retinopatisi gözlemlendi.

Bebegin doğum odasında ilk stabilizasyonunun sağlanabilmesi, kısa dönem komplikasyon riskini azaltmaktadır. Örneğin, doğum odasında bebeğe profilaktik surfaktan uygulanması RDS ve pnömotoraks, interstisyel pulmoner amfizem gibi diğer respiratuar komplikasyonların azalmasını sağlar.

NICHD Neonatal Research Network merkezlerinde 1995-1996 arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerden %60'ının endotrakeal entübasyona ihtiyacı olmuş, %7'sine de resüstasyon tedavisi uygulanmıştır (207). 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 55 bebek (%29.7) doğum sonrası entübe edildi, 70'inin (%37.8) CPAP ihtiyacı oldu. Seksenbeş bebeğin (%45) doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oldu. Hastanede ortalama kalış süresi 12.8 gün idi (En uzun kalan 131 gün kaldı).

Prematür bebekler anatomik ve fonksiyonel immatürite nedenli yenidoğan döneminde artmış kısa dönem komplikasyonlarıyla karşı karşıyadırlar. Doğum haftası ve doğum kilosu azaldıkça komplikasyon riski artmaktadır (206). Bizim çalışmamızda da doğum haftası ile yenidoğan dönemine ait komplikasyonlar değerlendirildiğinde, doğum haftası ile intrakranial kanama (tamamı 29+6 haftadan küçük doğumlarda), konvülziyon (%72.7'si 29+6 haftadan küçük doğumlarda), RDS (%45.7'si 29+6 haftadan küçük doğumlarda, %43.5'. 30-34+6 hafta arası doğumlarda), hiperbilirubinemi (%54.1'i 30-34+6 hafta arası doğumlarda),

hipoglisemi (%56.2'si 30-34+6 hafta arası doğumlarda), trombositopeni (%55.6 29+6 haftadan küçük,%44.4'ü 30-34+6 hafta arası doğumlarda), entübe edilme ihtiyacı (%43.6'sı 29+6 haftadan küçük,%43.6'sı 30-34+6 hafta arası doğumlarda), CPAP ihtiyacı (%67.1'i 30-34+6 hafta arası doğumlarda), mortalite (%68.9'u 29+6 haftadan küçük doğumlarda), surfaktan ihtiyacı (%47.1'i 29+6 haftadan küçük, %41.2'si 30-34+6 hafta arası doğumlarda), yenidoğan retinopatisi (%81.8'i 29+6 haftadan küçük doğumlarda) arasında anlamlı ilişki bulundu. Doğum haftası ile yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve CPAP uygulanma süreleri, surfaktan uygulama sayıları arasında negatif yönde ilişki bulundu.

Prematür bebeklerde mortalite hızları doğum kilosu ile doğumdaki gestasyonel yaşa bağlıdır ve her ikisindeki düşüş de 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 (192).

Viabiliteyi etkileyen esas faktör gestasyonel yaştır.

Çalışmamızda da, 205 bebeğin mortalite bilgilerine ulaşıldı ve doğumda gestasyonel yaş azaldıkça mortalite oranlarının belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Çalışmamızda, mortalite bilgilerine ulaşılan bebeklerin mortalite oranı (45/205) 219/1000 olarak hesaplandı. 45 mortaliteden, 18'i (%40) intrauterin fetal ölüm, 10'u (%22) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 3'ü (%7) kronik fetal distres, 2'si (%4) akut fetal distres gelişen, 12'si de (%26) fetal distres gelişmeyen gruptaydı. Mortalitelere 31'i (%70) 29+6 haftadan küçük doğumlarda gerçekleşmişti ve bunların 15'i (%48) intrauterin fetal ölüm idi. 30-34 hafta 6 gün arası doğumlarda mortalite sayısı 8 (%17) idi ve intrauterin fetal ölüm sayısı bu grupta 2 (%25) idi. 35 hafta ve daha üzeri doğumlarda mortalite sayısı 6 (%13), intrauterin fetal ölüm sayısı 1(%16) idi.

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 (208).

Benzer şekilde, Markestad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1999-2000 yılları arasında 22-27 hafta arasında doğmuş 174 prematür bebekte yapılan

çalışmada; 22 hafta ve altı, 23, 24, 25 gebelik haftalarında doğan bebekler için sürvi oranları sırasıyla %0, %16, %44 ve %66 idi (196).

Itabashi ve arkadaşlarının 2005'te Japonya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada; 22, 23, 24 ve 25. gebelik haftalarında doğan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olana kadarki sürvi oranları sırasıyla %34, %54, %77 ve %85 olarak bulundu (199).

2004 yılında 1000 canlı doğumda bebek ölüm hızları, 2500 gramda 2.3, 2500 g altında 56, 1500 g altında 245, 500 g altında 850 idi (192,197). Doğum haftalarına bakıldığında ise bu oranlar, 37-41 hafta arasında 2.43, 34-36 hafta arasında 7.3, 32-33 hafta arasında 17, 32 haftanın altında ise 183 idi.

Her ne kadar 25 hafta ve daha küçük doğan bebeklerde mortalite oranı yaklaşık %50 ile en yükseğe de (199,209), yenidoğan bakımındaki gelişmelerle 24-26 hafta arası bebeklerin yaşam sürelerinde artış sağlanabilmiştir (198,199).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (1000 g altı bebekler) ölüm veya ciddi nörogelişimsel bozukluk için risk faktörleri, bronkopulmoner displazi, beyin hasarı, yenidoğanın ciddi retinopatisi ve enfeksiyondur (menenjit, sepsis, nekrotizan enterokolit) (200). Geç preterm bebeklerde (34-36 hafta arasında doğanlar) mortalite riski term bebeklerden 3-5 kat daha fazladır (210-212).

1995-2002 yılları arasında National Center for Health Statistics tarafından term bebeklerle geç preterm bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır (201).

- 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 asfiksisisidir.
- 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.

Utah'da 1999'la 2004 yılları arasında doğum ve ölüm bilgilerinin derlendiği başka bir çalışmada da, geç preterm bebeklerde term bebeklere göre mortalitenin 5-10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (213). Geç preterm bebeklerdeki ölümlerin esas nedeni ölümlerin %60'ına neden olan doğumsal defektlerken, diğer nedenler, immatürite, asfiksi ve ani bebek ölüm sendromu idi.

Tekساس'ta tek merkezden yapılan bir çalışmada 1988-2005 yılları arasındaki tüm sağ doğumların karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada 240958 doğumun %9'u geç preterm doğumdu ve 34,35 ve 36. haftalarda 1000 sağ doğumda mortalite oranları sırasıyla 1.1, 1.5 ve 0.5 idi. 39. haftada ise bu oran %0.2 idi (212).

1 yıllık yaşamda gestasyonel yaş arttıkça artmaktadır.

2005'te İngiltere'de yapılan bir çalışmada; 22,23,24 ve 25. gebelik haftalarında doğan bebekler için 1 yıllık sürvi oranları sırasıyla %5, %16, %42 ve %65 olarak bildirilmiştir (214).

Fellman ve arkadaşlarının İsveç'te, 2004-2007 yılları arasında 28 haftanın altında doğmuş prematür bebeklerde yaptıkları çalışmada; 22, 23, 24, 25 ve 26. gebelik haftalarında doğan bebekler için 1 yıllık sürvi oranları sırasıyla %10, %53, %67, %82 ve %85 olarak bulunmuştur (215). Bu bebeklerden sağ kalanlar arasında major bir morbiditeye sahip olmama şansı da 22, 23, 24, 25 ve 26. gebelik haftalarında doğan bebekler için sırasıyla %20, %17, %31, %45 ve %63 olarak bulunmuştur .

NICHD Neonatal Research Network 1998-2003 yılları arasında 22-25 hafta arasında doğan 4446 bebeği değerlendirmiş ve sonuçları 1) ölüm 2) ölüm veya çok ciddi sakatlık 3) ölüm veya herhangi bir sakatlık olarak sınıflandırarak şu sonuçlara ulaşmışlardır (209).

Gebeliğin 22, 23, 24 ve 25. haftalarında ölüm oranları sırasıyla %95, %72, %44, %25 olmuştur.

Ölüm veya çok ciddi sakatlık oranları 22, 23, 24, ve 25. haftalarda sırasıyla %98, %84, %57 ve %38 olmuştur.

Ölüm ve herhangi bir sakatlık oranı ise 22, 23, 24, ve 25. haftalarda sırasıyla %99, %91, %72, %54 olmuştur.

Prematür bebeklerin, 1 yaşından sonra da termlerle kıyaslandığında 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 (216).

Aşırı prematür bebeklerde sadece gestasyonel yaş değil, doğum kilosu, cinsiyet, gebeliğin çoğul-tekil olması ve antenatal steroid uygulaması da sürvi üzerine etkili faktörlerdir. Çoklu regresyon analizleri, artan gestasyonel yaşla birlikte belirli bir gestasyonel haftada doğum kilosundaki 100 g artış, dişi cinsiyet, antenatal glukokortikoid kullanımı 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, cinsiyet, doğum ağırlığı, antenatal glukokortikoid tedavisi ve çoğul gebelik gibi faktörler değerlendirilerek mortalite oranlarının tahmin edilebileceğini gösterilmiştir (217).

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, ablasyo plasenta sıklığı %0.3-0.5, perinatal ölüm sıklığı %0-0.8 olarak gösterilmiştir (218).

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

Buchbinder ve ark. yaptığı çalışmada, ciddi gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerle (grup 1), normotansif olan veya hafif hipertansiyon/hafif preeklampsi geliştiren (grup2) gebeler karşılaştırılmıştır. Sonuçta grup 1'de 35 hafta altı doğum oranını %25, grup 2'de ise %8.4-9.7 bulmuştur. SGA fetus grup 1'de %20.8 iken, grup 2'de %6.5 ve %4.8 olarak bulunmuştur (219).

Preeklampitik gebelerde doğum şekli olarak sezaryen ancak obstetrik bir endikasyon varlığında önerilmektedir (220). Çalışmamızda da, hipertansif olan 50

hastadan 3'ü (%6) spontan vajinal doğum, 46'sı sezaryen (%92), 1'i de induksiyonla vajinal doğum (%2) yapmıştır. Hipertansif hastalıkla (kronik hipertansiyon, hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyona süperempoze şiddetli preeklampsi, HELLP, HELLP+şiddetli preeklampsi) doğum şekli arasında ilişki bulunamadı. Sezaryen yapılan hastalardan 3'ünün endikasyonu şiddetli preeklampsi (%6), 3'ünün (%6) HELLP, 2'sinin (%4) eski sezaryen, 12'sinin (%24) akut fetal distres, 21'inin (%42) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1'inin (%2) induksiyona yanıtızlık (intrauterin fetal ölüm nedeni induksiyon), 1'inin (%2) ilerlemeyen eylem, 1'inin (%2) transvers geliş, 2'sinin (%4) primigravid çoğul gebelik gibi obstetrik endikasyonlardı. İndüksiyon öncesi serviksi olgunlaştırıcı ajanların kullanımı önerilmektedir ancak uzun süreli induksiyonlardan kaçınılmalıdır (221). Çalışmamızda da, bu gruptaki 1 hastaya (%2) şiddetli preeklampsi nedeni induksiyonla vajinal doğum yaptırılmıştır.

Abbade ve ark. (224) HELLP ile komplike gebeliklerde sezaryenle doğum hızını %90.2, De-Gracia ve ark.(225) preeklampsi, eklampsi ve HELLP ile komplike gebeliklerde sezaryenle doğum hızını %71, Onuh ve Aisen (226) ise eklamptik gebelerde sezaryenle doğum hızını %58.5 olarak bildirmişlerdir.

Alexander ve arkadaşlarının (278 bebek), Alanis ve arkadaşlarının (491 bebek), şiddetli preeklampsi nedeni doğum induksiyonu ile veya programlı sezaryen ile doğmuş tekil, canlı doğan, prematür bebekte yaptıkları retrospektif çalışmalarda induksiyonun RDS, intraventriküler kanama, nöbet, sepsis, ölüm gibi ciddi neonatal komplikasyonlara neden olmadığını göstermişlerdir (225,226).

Otuziki hafta ve üzerinde eylem induksiyonu 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 (221, 226, 227). 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 (226, 228).

Hauth ve ark. 319 preeklamptik ve 3229 benzer ancak gebelik boyunca tansiyonları normal olan ilk doğumlarını yapmış olan kadının gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada (229) preeklamptik gebeliklerdeki major sonuçlar; maternal böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, eylem induksiyonu ve

sezaryen hızında, preterm doğumda, fetal gelişme geriliğinde ve yenidoğanda solunum sıkıntısında artış olarak bulunmuştur. Ancak fetal veya neonatal ölüm hızıyla bir artış saptanamamıştır. Maternal ve neonatal morbidite en çok ciddi ikinci trimester preeklampsisi olan gebeliklerde gözlenmiştir.

Odendaal ve Sibai'nin yaptıkları çalışmalarda, ekspektan tedavi uygulanan ve agresif tedavi uygulanan ciddi preeklampsili kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, ekspektan tedavi uygulananlarda doğum haftasının (33 haftaya karşılık 31 hafta) ve doğum kilosunun daha büyük olduğu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının daha az olduğu (%76'ya karşılık %100) ve yenidoğan dönemine ait komplikasyonların daha az olduğu gösterilmiştir (230,231).

Bombrys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; doğumdaki gestasyonel yaş ve fetal sürvi değerlendirilmiş ve 23 haftanın altında doğan 28 fetusta sağ kalan fetus sayısı 0, 23 hafta-23 hafta 6 gün arası doğan 22 fetusta sağ kalan fetus yüzdesi %18, 24 hafta-24 hafta 6 gün arası doğan 26 fetusta sağ kalan fetus yüzdesi %58, 25 hafta-25 hafta 6 gün arası doğan 27 fetusta sağ kalan fetus yüzdesi %70 olarak bulunmuştur (232).

Her ne kadar, bir zamanlar preeklampsinin akciğer olgunlaşmasını hızlandırdığı düşünülmüşse de, Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada hyalin membran hastalığının preeklampitik kadınların bebeklerinde artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle akciğer maturasyonu sağlamak amacıyla 34 haftanın altındaki preeklampitik kadınlara preterm oranı bu grupta yüksek olduğundan antenatal glukokortikoid uygulanmalıdır (233).

Kronik plasental hipoperfüzyonun sonucu fetal gelişme geriliği ve oligohidramniostur. Ciddi ve erken başlangıçlı preeklampsilerde normotensif gebeliklerle karşılaştırıldığında ciddi düşük doğum ağırlığı saptanmaktadır (234). Xiong ve ark. ve Rasmussen ve ark. yaptıkları çalışmalarda geç başlangıçlı preeklampsilerde ortalama doğum ağırlığından daha yüksek doğum ağırlığı olabileceği gösterilmiştir. Bunun da nedeninin artmış kardiyak output ve kan basıncına bağlı artmış plasental perfüzyon olabileceği düşünülmüştür (235-237).

Ablasyo placentae, hafif preeklampside nadir (<%1) görülen bir durumdur ancak ciddi preeklampsisi olgularında %3 oranında bildirilmiştir (231). Çalışmamızdaki 6 ablasyo placentae olgusunun 1'i HELLP+şiddetli preeklampsisi, 1'i

eklampsi, 1'i de şiddetli preeklampsi olgusunda gelişmişti. Plasenta özellikleri ve mortalite birlikte değerlendirildiğinde, 6 ablasyo plasenta olgusununda 3 (%50) mortalite saptanırken, plasentası normal olarak değerlendirilen 179 olguda mortalite 42 (%23.5) idi ($P>0.05$). Ablasyo plasenta olan olgularla normal plasentası olan olgular değerlendirildiğinde iki grup arasında oralama 1. ve 5. dakika APGAR skorları, arteryel ve venöz kan gazı pH'ları arasında fark saptanmadı.

Preeklampsi nedeniyle preterm doğum maternal ve fetal komplikasyonlara sekonder bir sonuçtur. Çalışmamızda da hipertansif olan 50 hastanın erken doğum nedenleri şu şekildeydi: 4 (%8) preterm eylem, 31(%62) fetal distres, 1 polihidramnios (%2), 2 (%4) intrauterin fetal ölüm, 4 (%8) şiddetli preeklampsi, 5 (%10) şiddetli preeklampsi+HELLP($P<0.001$).

Preeklampsi önceleri inanıldığı gibi fetal maturasyonu hızlandırmaz. Friedman ve ark. yaptığı çalışmada respiratuar distres, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gibi neonatal morbiditelerin sıklığının aynı gebelik haftalarındaki normotansif gebelikler sonucu doğan bebeklerle aynı olduğu gösterilmiştir (238).

Persson ve ark. İsveç'te 1991-2003 yılları arasında, 5089 tip 1 diabet ve 1.2 milyon genel obstetrik popülasyonunda yaptığı çalışmada, diabetik grupta kötü gebelik sonuçları şöyle bildirilmiştir (1991-1997 arasında pregestasyonel diabetler tip 1-tip 2 olarak sınıflandırılmadığından, diabet grubunda az sayıda tip 2 diabet hastası bulunmaktadır) (239): 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), ciddi preeklampsi (%4.3'e karşılık %0.8), 37 haftanın altında preterm doğum (%21'e karşılık %5.1), 32 haftanın altında 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). Çalışmamızda, diabetik preterm doğan yenidoğanlarla diabetik olmayanlar arasında yenidoğanın doğum haftası, doğum kilosu, New Ballard skoru, yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve CPAP süreleri, hastanede kalış süresi, surfaktan uygulanması ve uygulama sayısı, yenidoğan mortaliteleri, umbilikal arter ve ven pH'ları arasında fark

bulunamadı. Yenidoğan dönemine ait komplikasyonların diabetik grupta bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz çıkmasının nedeni, vaka sayısının azlığı, tip II diabet olgularının daha fazla olması, iyi antenatal bakım, çalışmanın retrospektif olması ve tüm bilgilere ulaşılamamasından kaynaklandığı düşünüldü.

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 görüldüğü gösterilmiştir (240). Endikasyonlu preterm doğumların artma nedeni; preeklampsi, nefropatide kötüleşme, makrozomi, geç fetal ölüme neden olan kötü glisemik kontrol olarak bildirilmişken, spontan preterm doğumların nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Kötü glisemik kontrol sağlanan gebeliklerde, bebeklerde hyalin membran hastalığı riski artmıştır. Çalışmamızda, diabetik olan hastalarla olmayan hastaların erken doğum nedenleri arasında fark bulunamadı. Ayrıca DM tipleri ile (tip I, tip II, gestasyonel) erken doğum nedenleri arasında da bir ilişki olmadığı gözlemlendi. Bu hastaların sezaryen endikasyonları; 1 (%5.9) şiddetli preeklampsi, 5 (%29.4) eski sezaryen, 3 (%17.6) akut fetal distres, 1 (%5.9) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 1 baş-pelvis uygunsuzluğu, 1 primigravid çoğul gebelik (%5.9) idi.

Sibai ve Mc.Elvy'nin yaptığı çalışmalarda geç fetal ölüm oranlarının azalmış olduğu gösterilmiş ve bu daha iyi glisemik kontrol sağlanmasına ve obstetrik ve neonatal bakımdaki iyileşmeye bağlanmıştır (240,241). Optimal glisemik kontrol sağlanan kadınlarda ölü doğum oranı diabetik olmayan gebe popülasyonuna yaklaşmaktadır (241-243). Weintrob N. ve ark. yaptığı çalışmada, diabetik anne bebeklerindeki perinatal ölümlerin %50'sinin nedeni konjenital anomaliler olarak bildirilmiştir (244).

Spontan preterm eylem, diabetik kadınlarda diabetik olmayanlardan daha sık görülmektedir. Mimouni ve ark. yaptığı çalışmada insülin bağımlı diabeti olan 181 hastanın %31'inde preterm eylem olurken, kontrol grubunda bu oran %20 olarak bulundu (245).

Greene ve ark. yaptığı çalışmada kötü glisemik kontrolle birliktelik gösteren bir idrar yolu enfeksiyonunun preterm eylem nedeni olabileceği ancak, polihidramnios, White sınıflandırmasına göre diabetin ciddiyeti ve hipomagnezeminin preterm eylem nedeni olarak kabul edilemeyeceği söylenmiştir.

Diabetik gebelerde daha sık görülen preeklampsi de iatrojenik preterm doğuma neden olabilecek bir faktör olarak bildirilmiştir (246).

Diabetik 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 diabetik gebenin 27'sinde perinatal asfiksi gerçekleşti (247). Perinatal asfiksi ile eylemde hiperglisemi, prematürite ve nefropati arasında bağlantı olduğu gösterildi.

Intrauterin gelişme geriliği özellikle de vaskülopati ile komplike diabeti olan gebeliklerde gözlenebilir. Diabetik gebeliklerde sık görülen bir komplikasyon olan preeklampsi de gelişme geriliğinde artışa neden olabilir. Diabetik gebeliklerle birlikte görülen konjenital anomaliler de intrauterin gelişme geriliği nedeni olabilirler.

Her ne kadar sıkı glukoz kontrolü makrozomi gelişimini engellese de aşırı agresif kontrol de gelişme geriliğine neden olabilmektedir. Combs tarafından yayınlanan bir seride, postprandial glukoz değeri 130 mg/dl altında olan diabetik kadınların bebeklerinde, bu değer üzerinde glukoz konsantrasyonu olanlardan daha çok SGA fetus olduğu gösterildi (248).

Robert yaptığı çalışmada respiratuar distres sendromunun, her gestasyonel yaşta, diabetik gebe bebeklerinde normal bebeklerden özellikle 38.5 hafta öncesinde daha sık görüldüğünü göstermiştir (249). Bourbon ve Smith'in yaptığı çalışmalarda bunun mekanizmasının hiperinsülinemi nedeni gecikmiş surfaktan sentez maturasyonu olabileceği belirtilmiştir (250,251).

Diabetik anne bebekleri yenidoğan döneminde hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi metabolik komplikasyonlar için de yüksek risk taşımaktadırlar.

Cordero ve ark. yaptığı çalışmada 332 gestasyonel DM ve 177 pregestasyonel DM hastası olan kadının gebelik sonuçları değerlendirilmiş ve doğan 530 bebekten %36'sının LGA, %2'sinin SGA, %62'sinin AGA olduğu; %14'ünün 34 hafta altında, % 22'sinin 34-37 haftalar arasında, %64'ünün term doğduğu; 233 (%47) RDS, prematürite, hipoglisemi, konjenital malformasyon gibi bir nedenle yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı duyduğu; bebeklerden %27'sinde hipoglisemi, %34'ünde RDS, %5'inde polisitemi, %25'inde hiperbilirubinemi, %4'ünde hipokalsemi geliştiği görülmüştür (252).

Artal ve Bloom'un yaptıkları çalışmalarda, makrozomik bebeklerde hipogliseminin daha sık görüldüğü ve hipoglisemiye neden olan faktörlerden birinin de hipoglisemiye cevap olarak salgılanan glukagon gibi hormonlarda olan depresyon olarak bildirilmiştir (253,254). Cowett'in yaptığı çalışmada gebelik sırasındaki sıkı glukoz kontrolünün bebekte hipoglisemi riskini azalttığı ancak ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir (255). Aucott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, gebelik boyunca çok sıkı glukoz kontrolü yapılan 78 tip 1 DM hastası kadın takip edilmiş ve yenidoğanların %14'ünde hipoglisemi geliştiği gözlenmiştir (256).

Prematür veya SGA olan diabetik anne bebeklerinin de hipoglisemi için artmış riskleri söz konusudur. Kalhan ve ark. yaptığı çalışmada bunun nedeni; azalmış glukojen depoları ve hiperinsülinemi nedenli hepatik glikojen mobilizasyonunun azalması olarak gösterilmiştir (257).

Rosenn ve Mimouni'nin yaptıkları çalışmalarda diabetik anne bebeklerinde hipokalsemi oranının %10-20, bazı serilerde %50 olduğu gösterilmiştir (258,259). Hipomagnezemi, prematürite ve doğum asfiksisinin fetal hipoglisemi gelişimini destekleyici faktörler olabileceği bildirilmiştir (260).

Diabetik anne bebeklerinin %11-29'unda hiperbilirubinemi gelişmektedir. Rosenn ve Peevy'nin yaptıkları çalışmalarda kötü glisemik kontrolü olan anne bebekleri ve makrozomik olan bebeklerde sarılık oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (258,261).

Prematüritenin ve polisiteminin de, diabetik anne bebeklerinde hiperbilirubinemiye artırıcı faktörler olduğu gösterilmiştir (261).

Hadi yaptığı çalışmada, PPRM olan gebeliklerde (%2-44) ablasyo plasentanın normal gebe (%0.4-1.3) popülasyonuna göre artmış olduğunu bulmuştur (262). Farooqi ve Holmgren'in yaptıkları çalışmalarda, PPRM olan gebeliklerde rüptür sırasındaki gestasyonel yaşla ablasyo plasenta riski arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (263,264). Örneğin, 20 hafta öncesi PPRM olgularında ablasyo plasenta oranı %40-50'dir (263,264).

İkinci üç ay ve sonrası PPRM olgularında fetal ölüm oranı farklı çalışmalarda farklılık göstermektedir.

Moretti ve ark. yaptığı, 16-26 haftalar arasında 118 PPROM gelişen kadında yapılan çalışmada, doğan 124 bebekte perinatal mortalite oranı %67.2 (17 ölü doğum, 67 neonatal ölüm) olarak bulunmuştur (265).

Dowd ve ark. yaptığı, 26 hafta altında PPROM gelişmiş 71 tekil gebelikte yaptığı çalışmada peinatal mortalite oranı %66.2 (ölü doğum %26.7, neonatal ölüm %39.4) olarak bildirilmiştir (266).

Bengston ve ark. yaptığı 26 hafta altında PPROM gelişen 59 hastada yaptığı çalışmada, bu gebelikler sonucunda doğan 63 bebekte perinatal mortalite oranı %49.1 olarak bulunmuş; doğduktan sonra yaşayanlarda yoğun bakım ihtiyacı ise %84 olarak bildirilmiştir (267)

PPROM sonucu fetal ölümün değerlendirildiği, 1439 gebenin dahil edildiği 17 çalışma sonucu, bulunan ortalama risk %9.8 olarak bildirilmiştir (262,263,265-279).

Dewan ve ark. yaptığı sistematik derlemede, 23 haftanın altında PPROM gelişen olgularda fetal ölüm oranı %33, perinatal (fetal ve erken neonatal) ölüm oranı %80 olarak bildirilmiştir (280).

PPROM gelişen gebeliklerde intrauterin fetal ölüm ile PPROM gelişen gebelik yaşı arasında ters ilişki mevcuttur (276, 283). 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 (281).

Yapılan çalışmalarda PPROM'larda intrauterin fetal ölüm nedeni genelde, ablasyo plasenta, kord prolapsusu veya enfeksiyon olarak bildirilmiştir (274,281).

EMR'li anne bebeklerinde sezaryen doğum, bebek kalp atım bozukluklarına neden olan artmış olan oligohidramnios ve koryoamnionit nedeniyle daha sıktır. Sezaryen ayrıca, erken gebelik haftasında malprezentasyon nedeniyle de bu grupta daha sıktır.

Çalışmamızda, EMR olan 45 hastadan 28'i (%62.2) spontan vajinal doğum, 17'si (%37.8) sezaryenle doğum yaptı. Bu gruptaki sezaryen endikasyonları; 4 hastada (%8.9) eski sezaryen, 2 hastada (%4.4) primigravid makat prezentasyon, 4 hastada (%8.9) akut fetal distress, 1 hastada (%2.2) kronik fetal distress zemininde akut fetal distress, 1 hastada (%2.2) bishop uygunsuzluğu, 1 hastada (%2.2) baş-pelvis

uygunsuzluğu, 1 hastada (%2.2) kanamalı plasenta previa, 2 hastada da (%4.4) primigravid çoğul gebelik idi.

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 (282).

Malloy ve ark. yaptığı çalışmada aşırı preterm bebeklerde sezaryenle doğumun sürvide avantaj sağlayabileceği ancak neonatal mortalite hızı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hyalin membran hastalığı sıklığı açısından sezaryenle vajinal doğum karşılaştırıldığında; 32-36 haftalar arasında doğan preterm bebeklerde sezaryenle neonatal mortalite ve morbiditenin artabileceği bildirilmiştir (283).

PPROM gelişen kadınların üçte birinde koryoamnionit, endometrit, septisemi gibi ciddi enfeksiyonlar gelişir ancak fetüs ve yenidoğan PPRM bağlantılı morbidite ve mortalite açısından daha riskli durumdadırlar. PPRM olan gebeliklerde doğum genelde preterm olarak ve membran rüptüründen sonraki bir hafta içinde gerçekleşir. Bu bebekler hyalin membran hastalığı, intraventricüler kanama, periventricüler lökomalazi, sepsis, pnömoni, menenjit gibi enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolit gibi problemlere daha açıktırlar. Soraisham ve ark. yaptığı çalışmada bu morbiditelerin doğumdaki gestasyonel yaşla değişiklik gösterdiği ve koryoamnionit gelişen grupta daha sık olduğu gösterilmiştir (284).

Otuziki hafta öncesi PPRM olgularında antenatal steroid uygulaması yapılması gerektiği görüşü kabul edilmektedir. Harding ve ark. yayınladığı metaanalizde, antenatal steroid uygulamasının klinik olarak koryamnionit bulgusu yoksa, PPRM gelişen gebelerde neonatal sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (285). 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), intraventricüler kanama (RR 0.47, % 95CI 0.31-0.70), NEK (RR 0.21, % 95 CI 0.05-0.82), ve neonatal ölümdede de bir düşme eğilimi (RR 0.68, % 95 CI 0.43-1.07). Tedavinin artmış neonatal ve maternal enfeksiyona da neden olmadığı gösterilmiştir.

Otuziki haftadan daha büyük PPROM gelişen gebeliklerde steroid uygulaması, bu haftadan sonra yapılan uygulamalarda tedavinin yarar sağladığı gösterilemediğinden tartışmalı bir konudur (286,287). Ancak fetal pulmoner immatürite gösterilmişse ve koryoamnionit bulgusu yoksa, bu grupta da steroid uygulaması önerilmektedir (286).

PPROM olgularında tokoliz kullanımı tartışmalı bir konudur. Eylemi ilerlemiş olgularda tokoliz kullanımının bir faydası gösterilememiştir. Pek çok klinisyen 32-34 haftadan daha küçük gebelik haftalarında PPROM gelişen ve kontraksiyonu olan ancak eylemi ilerlememiş olgularda antenatal steroid uygulaması için vakit kazanmak amaçlı 48 saat süresince 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 (288).

Combs ve ark. yaptığı çalışmada da PPROM sonrası agresif tokolizin sınırlı tokoliz alan ya da hiç tokoliz almayan grupla karşılaştırıldığında neonatal morbiditeyi azaltma veya doğumu geciktirmede anlamlı bir kazanç sağlamadığı ancak maternal morbiditede ciddi artışa neden olduğu gösterilmiştir (289).

Çalışmamızda preterm eylemde olan hastalardan, başvuruda servikal açıklığı 0-2 cm. arasında olanlarda antenatal kalış süresi ortalama 6.8 ± 6.4 gün, ≥ 2 ve ≤ 3 cm. olanlarda 4.4 ± 5.4 gün, ≥ 3.1 ve ≤ 5 cm. olanlarda 0.5 ± 0.9 gün idi. EMR olan hastalarda başvuruda servikal açıklığı 0-2 cm. arasında olanlarda antenatal kalış süresi ortalama 7.9 ± 8.1 gün, ≥ 2 ve ≤ 3 cm. olanlarda 2 ± 2 gün, ≥ 3.1 ve ≤ 5 cm. olanlarda 0.5 ± 0.5 gün idi. Başvuruda servikal açıklık arttıkça, antenatal kalış süresinde yani doğuma kadar geçen sürede anlamlı azalma olduğu gözlemlendi ve bu durum literatürle de uyum göstermektedir.

Melamed ve ark. yaptığı çalışmada PPROM ile doğum arasında geçen süreyi etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve ileri gebelik haftasının, oligohidramniosun, 1 cm. üzerinde servikal açıklığın, fetal gelişme geriliğinin ve nulliparitenin latens süresinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (290).

Test ve ark. yaptığı çalışmada 34 haftadan önce PPROM gelişen vakalarda 34 haftadan sonra PPROM gelişen vakalara göre, multiparlarda ve maternal yaş >35 olduğunda latens süresinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir (291).

Tracy ve ark. yaptığı çalışmada PROM olan olgularda gestasyonel yaş ve konjenital sepsisin perinatal morbiditeyi etkilediği ancak latens süresinin perinatal morbidite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (292).

Çalışmamızda, 1.dakika APGAR skorlarına bakıldığında, 0-3 arası 63 bebek (%34.1), 4-7 Apgar arası 68 bebek (%36.8), 8-10 arası 54 bebek (%29.2) doğmuştur. 5. dakika Apgar skorlarına bakıldığında 0-3 Apgarlı 32 bebek (%17.3), 4-7 Apgarlı 45 bebek (%24.3), 8-10 Apgarlı 108 bebek (%58.4) mevcuttu. Umbilikal arter ve ven pH'larına bakıldığında; umbilikal arterde kan gazı çalışılabilen 138 bebekten 2'sinin (%1.1) pH: <7, 3'ünün pH: ≥ 7 -<7.2 ve 113'ünün (%61.1) pH: ≥ 7.2 idi. Umbilikal vende kan gazı çalışılabilen 139 bebekten 2'sinin (%1.1) pH: <7, 20'sinin (%10.8) pH: ≥ 7 -<7.2, 117'sinin (%63.2) pH: ≥ 7.2 idi. 57 fetal distres olgusunun 23'ü (%41) akut fetal distres (AFD), 7'si (%12) kronik fetal distres (KFD), 27'si (%47) de kronik fetal distres zemininde akut fetal distres olarak değerlendirilmiştir. 9 bebekte başvuruda çocuk kalp sesi alınamadı. Kırkbeş mortaliteden, 9'u (%20) intrauterin fetal ölüm, 11'i (%24.4) kronik fetal distres zemininde akut fetal distres, 3'ü (%6.7) kronik fetal distres, 4'ü (%8.9) akut fetal distres gelişen, 18'i de (%40) fetal distres gelişmeyen gruptaydı. Literatürle uyumlu olarak, fetal distres bulgusu saptanan yenidoğanlarda 1. (P<0.05) ve 5. Dakika (P<0.01) APGAR skoru, doğum kilosuna (P<0.001), umbilikal arter ve ven pH'sı (P<0.01) distres bulgusu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Marrin ve ark. yaptığı çalışmada, umbilikal arter pH'sının 7.2 altında 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 (293). Arteriyel kan gazı değerlerinden fetal durumu en iyi gösteren parametre pH değeridir (293). Doğumdaki APGAR skoru ile umbilikal arter pH'sının birbirini destekleme oranına bakılan pek çok çalışmada, duyarlılık %26-46, özgüllük %84-93 arasında verilmektedir (294-296). Çalışmamızda da hipertansif gebeliği olan preterm

doğumlarda ortalama umbilikal arter pH'sı 7.27, olmayanların pH'sı 7.29 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p < 0.05$).

Hegyi ve ark. yaptıkları çalışmada, düşük arteryal 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 (297).

Lee ve ark. yaptığı çalışmada 2001-2002 yıllarında 24-36 haftalar arasında doğmuş 690933 preterm yenidoğanın 5. dakika APGAR skorlarıyla mortaliteleri arasındaki bağlantı değerlendirilmiş ve doğumda gestasyonel yaş düştükçe, düşük APGAR skorlu olma riskinin artmış olduğu bulunmuş ve mortalite oranının 0-3 APGAR grubunda en çok olduğu gösterilmiştir (298).

Weinberger ve ark. yaptığı çalışmada, 852 prematür yenidoğan değerlendirilmiş ve düşük 1. ve 5. dakika APGAR skoruna sahip prematür yenidoğanların daha çok kardiopulmoner resüstasyona, entübasyona, pozitif basınçlı ventilasyona ve umbilikal ven kateterizasyonuna ihtiyaç duydukları, mortalite oranının düşük APGARlı prematür yenidoğanlarda artmış olduğu ve bu bebeklerde bradikardi, pnömotoraks, asidoz ve doğumdan sonraki ilk 6-8 saatte daha çok oksijene ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir (299).

Yapılan metaanalizde, antenatal steroid uygulamasının, RDS insidansını %47, preterm infantlarda mortaliteyi %40, intrakranial kanamayı %52 azalttığı gösterilmiştir (300).

Elimian ve ark. (301), yaptıkları çalışmada antenatal kortikosteroid kullanımı ile klinik ve histolojik koryoamnionit, düşük APGAR skoru, doğum sonrası sürfaktan kullanımı, RDS, bronkopulmoner displazi, NEK, PDA, prematüre retinopatisi, neonatal sepsis arasında fark bulamamışlardır. Ancak antenatal steroid uygulanan grupta vazopressör tedavi ihtiyacı, intraventriküler kanama ve neonatal ölümden azalma olduğu gösterilmiştir. Brezilya yenidoğan araştırma grubu (302), yaptığı bir çalışmada, steroid kullanılan grupta, 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından anlamlı iyileşme bulmuştur.

Liggins ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid tedavisi uygulanan preterm doğmuş bebeklerde RDS'nin daha az olduğunu göstermişlerdir (146).

Roberts ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid kullanımıyla, intraventriküler kanama, NEK, neonatal mortalite ve hayatın ilk 48 saatinde sistemik enfeksiyon riskinde azalma sağladığını göstermişlerdir (163).

Postnatal dönemde surfaktan uygulanması, antenatal steroid uygulamasının yerine geçebilecek bir yaklaşım olarak düşünülmemelidir. Aksine, antenatal steroid uygulaması postnatal surfaktan uygulamasının etkinliğini artıran bir yaklaşımdır. Garite TJ. ve ark. yaptıkları çalışmada, antenatal steroid uygulanan bebeklerde RDS'de, ventilatör desteği ihtiyacında ve surfaktan gereksiniminde azalma olduğunu ve bu grupta yalnızca postnatal surfaktan uygulananlara göre morbidite ve mortalitede azalma olduğunu göstermişlerdir (303).

Çalışmamızda, preterm doğum tehdidi nedeniyle antenatal steroid uygulanan hastaların bebeklerinde yenidoğan döneminde intrakranial kanama, konvülsiyon, hipotermi, sepsis, NEC, trombositopeni, HİE, yenidoğanın geçici takipnesi, prematüre retinopatisi, surfaktan ihtiyacı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından fark saptanmadı. Steroid uygulanan 70 hastanın 24'ünde (%34.3) RDS saptanırken, steroid uygulanmayan 115 hastanın 22'sinde (%19.1) RDS saptandı ($P<0.05$). Steroid uygulanan 70 hastanın (%70) 49'unda hiperbilirubinemi gözlenirken, steroid uygulanmayan 115 hastanın 49'unda (%42.6) hiperbilirubinemi saptandı ($P<0.001$). Steroid uygulanan hastalarda 41'inde (%58.6) hipoglisemi gelişirken, uygulanmayanların 32'sinde (%27.8) hipoglisemi gözlemlendi ($P<0.001$). Steroid uygulanan yenidoğanlardan yoğun bakım ihtiyacı olanların yoğun bakımda ortalama kalış süresi 5 gün, uygulanmayanların ortalama kalış süresi ise 3 gündü ($P<0.001$). Yenidoğanın hastanede toplam kalış süresi ise, steroid uygulananlarda ortalama 16 gün, uygulanmayanlarda ortalama 6 gündü ($P<0.001$). Yenidoğan mortalitesi açısından değerlendirildiğinde, steroid uygulanmayan 115 hastada mortalite sayısı 35 (%30.4), steroid uygulanan 70 hastada mortalite sayısı 10 (%14.3) idi ($P<0.05$).

Doğum sonrası surfaktan uygulanan 34 bebekte mortalite 19 (%55.9) iken, uygulanmayan 151 bebekte mortalite 26 (%17.2) idi. Surfaktan uygulanan bebeklerde ortalama yoğun bakımda kalış süresi 10.5 gün idi. Hastanede total kalış süresi surfaktan uygulanan bebeklerde 15 gün, uygulanmayan bebeklerde 4 gün idi ($P<0.001$). Yenidoğan dönemine ait komplikasyonların çalışmamızda antenatal

steroid ve postnatal surfaktan uygulanan grupta daha fazla görülmesinin nedeni, bu tedavilerin verildiği yenidoğanların zaten komplikasyon riskinin en çok olduğu en küçük gebelik haftalarında olmasındandır. Örneğin, postnatal surfaktan uygulanan bebeklerden 5'i 33 haftanın üzerinde, diğerleri ise 24 hafta 4gün ile 30 hafta 6 gün arasında doğmuşlardır.

Tokolitik tedavi, idiopatik preterm eylemlerde kontraksiyonları geçici olarak durdurur ancak uterus kasılmasına neden olan altta yatan nedeni ortadan kaldıramaz. Tokolitik tedavinin amacı, antenatal uygulanan steroidlerin etkilerini gösterebilmeleri için 48 saat bir süre kazanmak, gerekli durumlarda annenin transportunu sağlamak ve altta yatan pyelonefrit, abdominal cerrahi gibi bir durum varsa gebelik süresini uzatmayı sağlamaktır.

King ve ark. yaptıkları sistematik bir derlemede, preterm eylemlerin %30'unun kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir (304). Daha sonra Gazmararian ve ark., Scott ve ark., McPheeters ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da preterm eylem nedeni hospitalize edilen hastaların %50'sinin termde doğum yaptıkları gösterilmiştir (305-307).

Mercer ve ark yaptıkları, 15 karşılaştırmalı çalışmanın değerlendirildiği yayında, magnezyum sülfatın diğer tokolitiklerden ne daha etkili ne de daha az etkili olduğu gösterilmiştir (308). Tedavi başladıktan sonraki 48 saat içinde doğumun gerçekleşmesi için risk oranları şu şekilde bulunmuştur: Magnezyum sülfat- β -adrenerjik reseptör agonisti: (RR 1.23, %95 CI 0.70-2.17), Magnezyum sülfat-Kalsiyum kanal blokörü: (RR 1.06, %95 CI 0.63-1.78), Magnezyum sülfat-Siklooksijenaz inhibitörü: (RR 0.84, %95 CI 0.49-1.45), Magnezyum sülfat- (RR 0.90, %95 CI 0.72-1.13).

King ve ark. yaptıkları derlemede, 1029 hastanın yer aldığı 12 çalışma değerlendirilmiş ve başka bir tokolitik ajanla (özellikle betamimetikler) karşılaştırıldığında, kalsiyum kanal blokörlerinin 7 gün içinde (RR: 0.76; %95 CI 0.60'a 0.97) ve 34 haftanın altında (RR 0.83; %95 CI 0.69'a 0.99) doğum yapma riskini, ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi kesilmesi gerekliliğini (RR 0.14; %95 CI 0.05'a 0.36), neonatal RDS (RR 0.63; %95 CI 0.46'ya 0.88), NEK (RR 0.21; %95 CI 0.05'e 0.96), intraventricüler kanama (RR 0.59 %95 CI 0.36'ya 0.98) ve yenidoğan sarılığını (RR 0.73; %95 CI 0.57'ye 0.93) belirgin azalttığı gösterilmiştir (309).

Niebyl ve ark. yaptıkları çalışmada, indometazinle tedavi edilen preterm eylemde olan ve plasebo kullanılan toplam 30 gebe değerlendirilmiş ve sonuçta indometazinin anlamlı dercede etkili olduğu gösterilmiştir. İndometazinle tedavi edilen 15 kişiden 1'inde tedavi başarısız olurken plasebo grubunda bu sayı 15'te 9 olarak bulunmuştur ($p<0.01$) (310).

Haas ve ark. yaptıkları çalışmada, prostoglandin inhibitörü kullanılan 1000 kadından 80'inde 48 saat içerisinde doğum gerçekleşirken, takip eden en başarılı tedavi rejiminde bu sayı 182 olarak bulunmuştur. Bu bilgiye dayanılarak, 32 hafta altındaki preterm eylem olgularında, indometazinin ilk tercih olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (311).

1332 hastanın değerlendirildiği, 11 çalışmalık bir Cochrane derlemesinde, β -adrenerjik reseptör agonistleriyle, 48 saat içinde doğum yapan hasta sayısının azaldığı (RR 0.63, 95% CI 0.53-0.75), muhtemelen 7 gün içinde doğum yapan hasta sayısının da azaldığı (RR 0.67, 95% CI 0.48-1.01), ancak neonatal ölüm oranlarında bir azalma sağlamadığı (RR 1.00, 95% CI 0.48-2.09) gösterilmiştir (34). β -adrenerjik agonist kullanımında en sık gözlenen yan etkiler, tremor (β -adrenerjik reseptör agonistiyle %39, plaseboda %4), çarpıntı (β -adrenerjik reseptör agonistiyle %18, plaseboyla %4), nefes darlığı (β -adrenerjik reseptör agonistiyle %15, plaseboyla %1) ve göğüs ağrısıdır (β -adrenerjik reseptör agonistiyle %10, plaseboyla %1). Fetal taşikardi gibi fetal yan etkiler de maternal yan etkilere benzerdir. Maternal hiperglisemi nedenli fetal hiperinsülinemi ve dolayısıyla neonatal hipoglisemiye neden olabilir. Fetal asit-baz dengesi üzerine olumsuz etkileri gösterilmemiştir (312).

Bizim çalışmamızda da, tokolitik tedavi başlanan 11 hastada ya tokolitik ajan değiştirilmek zorunda kalınmış ya da tedaviye yeni bir tokolitik eklenmiştir. İV β -mimetik ile tedaviye başlanan 7 hastadan 4'ünde tokolitik ajan değiştirilip magnezyum ile tedaviye devam edilmiş (2'sinde maternal taşikardi, 1'inde fetal taşikardi, 1'inde kan şekeri yüksekliği nedeniyle), 2'sinde fetal taşikardi nedenli tedaviye Ca kanal blokörüyle devam edilmiş, bu hastalardan 1'inde Ca kanal blokörüyle kontraksiyonlar devam ettiğinden tedaviye magnezyum ile devam edilmiş, 1'inde de fetal taşikardi nedenli önce tedavi indometazinle değiştirilmiş ancak kontraksiyonlar devam ettiğinden tedaviye daha sonra magnezyum eklenmiştir. Magnezyum ile tedaviye başlanan 3 hastadan 2'sinin tedavisine,

tedaviye cevapsızlık nedeniyle indometazin eklenmiş 1'inin tedavisi de Ca kanal blokör tedavisiyle değiştirilmiştir. İndometazinle tedaviye başlanan 1 hastanın da tedavisine kontraksiyonlar devam ettiği için Ca kanal blokörü eklenmiştir.

Haas ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde, kullanılan her türlü tokolitik ajanla, plasebo/tedavisiz takip karşılaştırıldığında, doğumun 48 saat veya 7 gün geciktirilmesinde (48 saat veya daha uzun süre doğumu durdurma: tokolitik alanlarda %75-93, plasebo grubunda %53; 7 gün veya daha uzun süre doğumu durdurma; tokolitik alanlarda %61-78, plasebo grubunda %39), tokolitik ajanların daha başarılı olduğu gösterilmiştir (311). Ancak, doğumu geciktirmenin, RDS veya neoatal ölümden istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmeye sağlamadığı gösterilmiştir.

Hacıvelioğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ritodrin ve magnezyum sülfatın Sprague Dawley ratlar üzerinde tokolitik etkileri karşılaştırılmış ve ritodrinin tokolitik etkisinin magnezyum sülfattan daha güçlü olduğunu göstermişlerdir (313). Bizim çalışmamızda da 0-2 cm arasında başvuran preterm hastalarda tokolitik olarak İV β -mimetik kullanıldığında doğum ortalama 7.6 ± 6.5 gün geciktirilebilirken, İV magnezyum kullanılanlarda 8.3 ± 7 gün geciktirilebildi. ≥ 2 ve ≤ 3 cm açıklıkla başvuran preterm eylem hastalarında İV β -mimetik ile doğum 7.3 ± 6.4 gün, İV magnezyum kullananlarda 5.3 ± 1.5 geciktirilebildi. ≥ 3.1 ve ≤ 5 cm olan hastalarda tercih edilen İV tokolitik β -mimetik oldu ve 2 ± 1.4 gün doğum durdurulabildi. 5 cm'nin üzerinde açıklıkla başvuran 1 hastada İV β -mimetik ile doğum 1 gün durdurulabildi.

Eğer ilk denenen tokolitik ajanla başarı sağlanamazsa, bu tedavinin kesilip yeni bir tokolitik ajanla tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir. Ancak öncelikle intrauterin bir enfeksiyon olmadığından emin olunmalıdır. Gomez ve ark. yaptıkları çalışmada, tek ajanla durdurulamayan preterm eylem olgularının %65'inin amniotik sıvı kültürlerinin pozitif olduğu gösterilmiştir (314).

Birden çok tokolitik ajanın eş zamanlı kullanımını durumunda dikkatli olunmalıdır (314). Ferguson ve ark. yaptıkları bir çalışmada, magnezyum sülfat ve ritodrinin eş zamanlı kullanımıyla, tek başına ritodrin kullanımını karşılaştırılmış ve çoklu tokolitik kullanılan grupta göğüs ağrısı, myokard iskemisi göstergesi olabilecek EKG değişiklikleri gibi daha çok kardiovasküler yan etkiler ortaya çıktığı

gösterilmiştir. Ayrıca, eş zamanlı kullanımla etkinlikte de bir artış sağlanamadığı gösterilmiştir.

Bloom ve ark. ve Esplin ve ark. yaptıkları çalışmalarda önceden preterm doğum hikayesi olmasının, preterm doğum için en kuvvetli risk faktörü olduğunu ve rekürrens de genelde aynı gestasyonel hafta da olduğunu bildirmişlerdir (316,317).

Üzerinde durulan önemli bir konu, yüksek morbiditesi nedenli rekürren erken preterm doğumlardır. Mercer ve ark. tarafından yayınlanan iki seride, ilk gebeliğinde erken dönemde preterm doğum yapan kadınların %5-7'sinin ikinci gebeliklerinde de bu haftalarda doğum yaptığı, eğer böyle bir hikaye yoksa erken preterm doğum riskinin %0.2-0.8 olduğu gösterilmiştir (318-319).

Cande ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ilk gebeliği spontan preterm doğumla sonuçlanan kadınların, sonraki gebeliklerinde de spontan preterm doğum risklerinin artmış olduğu (OR 3.6, %95 CI 3.2,4.0), medikal bir problem nedeniyle ilk gebeliğinde preterm doğum yapan kadınların da ikinci gebeliklerinde medikal bir endikasyonla preterm doğum yapma risklerinin 10.6 kat artmış olduğu gösterilmiştir (OR 1.6,% 95 CI 1.3,2.1) (320). Bizim çalışmamızda da, önceki gebeliğinde erken doğum yapanların, mevcut gebelikteki ortalama doğum haftası 30.6 iken, önceki doğumu preterm olmayan hastaların ortalama doğum haftası 34.1 hafta olarak bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$).

Çoğul gebelikler, tüm doğumların %2-3'ünü oluşturmalarına rağmen, 37 hafta altındaki doğumların %17'sini ve 32 hafta altındaki doğumların % 23'ünün oluştururlar (321). Bizim çalışmamızda da 27 çoğul gebeliğin 24'ünde (%88.9) preterm eylem varken, çoğul olmayan 158 gebeliğin 92'sinde (%58.2) preterm eylem saptandı. Çoğul preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 31.2 ± 3.8 hafta, ortalama doğum haftası 31.9 ± 4.1 hafta iken, çoğul olmayan preterm eylemlerde ortalama başvuru haftası 32.9 ± 3.5 ve ortalama doğum haftası 33.5 ± 3.4 hafta idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda preterm doğum oranı %19 olarak bulunmuştur.
2. Çalışmamızda preterm doğumların %51.9'u preterm eylem (%36.2 preterm eylem, %15.7 preterm eylem+EMR), %7'si EMR sonrasında olmuştur. Erken doğumların %38.9'u ise maternal-fetal problemler nedeniyle (fetal distres, intrauterin ölü bebek, şiddetli preeklampsi, HELLP, servikal yetmezlik, plasenta previa, fetal anomali, polihidramnios, anhidramnios, hidrops, maternal hastalık) nedeniyle gerçekleşmiştir.
Preterm doğumların ve spontan preterm doğum dışı nedenlerin literatürle kıyaslandığında daha yüksek saptanmasının nedeni hastanemizin referans hastanesi olması, hastaların sosyoekonomik düzeylerinin ve antenatal bakım imkanlarının düşüklüğü nedeniyledir.
3. Prematüriteye bağlı komplikasyonlar, preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla mortalite ve morbiditenin daha fazla olmasının nedenidir.
4. Prematür bebekler anatomik ve fonksiyonel immatürite nedenli yenidoğan döneminde artmış kısa dönem komplikasyonlarıyla karşı karşıyadırlar.
5. Prematür bebeklerde mortalite hızları doğum kilosu ile doğumdaki gestasyonel yaşa bağlıdır ve her ikisindeki düşüş de sürvide azalmaya neden olur.
6. Viabilityyi etkileyen esas faktör gestasyonel yaştır. Doğumda gestasyonel yaş azaldıkça mortalite oranlarının belirgin şekilde artar.
7. Hafif gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin gebelik sonuçları genelde iyidir. Ortalama doğum ağırlıkları, gelişme geriliği sıklığı, preterm doğum, ablasyo plasenta ve perinatal ölüm oranları genel popülasyonla aynıdır.
8. Ciddi gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalite artmıştır. Bu gruptaki hastalarda, preterm doğum, SGA bebek ve ablasyo plasenta riski genel popülasyona göre anlamlı derecede artmıştır ve ciddi preeklampitik gebeliklerle benzer orandadır.
9. Preeklampitik gebelerde doğum şekli olarak sezaryen ancak obstetrik bir endikasyon varlığında önerilmektedir.

10. Akciğer maturasyonu sağlamak amacıyla 34 haftanın altındaki preeklampitik kadınlara da preterm oranı bu grupta yüksek olduğundan antenatal glukokortikoid uygulanmalıdır.
11. Preeklampsi nedeniyle preterm doğum maternal ve fetal komplikasyonlara sekonder bir sonuçtur.
12. Diabetik gebelikler artmış kötü gebelik sonuçlarıyla birlikte. Bizim çalışmamızda yenidoğan dönemine ait komplikasyonların diabetik grupta literatürle kıyaslandığında daha az saptanmasının nedeni, vaka sayısının azlığı, tip II diabet olgularının daha fazla olması, iyi antenatal bakım, çalışmanın retrospektif olması ve tüm bilgilere ulaşılamaması olarak değerlendirildi.
13. Pregestasyonel diabetes mellitus hastalığı olan kadınlarda hem endikasyonlu hem de spontan preterm doğumun daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda, diabetik olan hastalarla olmayan hastaların erken doğum nedenleri arasında fark bulunamadı. Ayrıca DM tipleri ile (tip I, tip II, gestasyonel) erken doğum nedenleri arasında da bir ilişki olmadığı gözlemlendi.
14. PPRM gelişen kadınların üçte birinde koryoamnionit, endometrit, septisemi gibi ciddi enfeksiyonlar gelişir ancak fetüs ve yenidoğan PPRM bağlantılı morbidite ve mortalite açısından daha riskli durumdadırlar.
15. Gebeliğin 32. haftasından önce PPRM olgularında antenatal steroid uygulaması yapılmalıdır.
16. Gebeliğin 32. haftasından daha büyük PPRM gelişen gebeliklerde steroid uygulaması, bu haftadan sonra yapılan uygulamalarda tedavinin yarar sağladığı gösterilemediğinden tartışmalıdır.
17. Gebeliğin 32-34 haftalarından daha küçük gebelik haftalarında PPRM gelişen ve kontraksiyonu olan ancak eylemi ilerlememiş olgularda antenatal steroid uygulaması için vakit kazanmak amaçlı 48 saat süresince tokoliz uygulanmalıdır.
18. Başvuruda servikal açıklık arttıkça, antenatal kalış süresinde yani doğuma kadar geçen sürede anlamlı azalma olmaktadır.
19. Antenatal olarak fetal distres bulgusu saptanan yenidoğanlarda 1. (P<0.05) ve 5. dakika (P<0.01) APGAR skoru, doğum kilosuna (P<0.001), umbilikal arter ve ven pH'sı (P<0.01) distres bulgusu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür.

20. Antenatal steroid uygulanması, vazopressör tedavi ihtiyacı, intraventriküler kanama, neonatal ölüm, NEK, hayatın ilk 48 saatinde sistemik enfeksiyon riski, RDS'de azalma, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı iyileşme sağlamaktadır.
21. Postnatal dönemde surfaktan uygulanması, antenatal steroid uygulamasının yerine geçebilecek bir yaklaşım olarak düşünülmemelidir. Antenatal steroid uygulaması postnatal surfaktan uygulamasının etkinliğini artıran bir yaklaşımdır.
22. Yenidoğan dönemine ait komplikasyonların çalışmamızda antenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulanan grupta daha fazla görülmesinin nedeni, bu tedavilerin verildiği yenidoğanların zaten komplikasyon riskinin en çok olduğu en küçük gebelik haftalarında olmasındandır.
23. Tokolitik tedavi, idiopatik preterm eylemlerde kontraksiyonları geçici olarak durdurur ancak uterus kasılmasına neden olan altta yatan nedeni ortadan kaldıramaz.
24. Tokolitik tedavinin amacı, antenatal uygulanan steroidlerin etkilerini gösterebilmeleri için 48 saat bir süre kazanmak, gerekli durumlarda annenin transportunu sağlamak ve altta yatan pyelonefrit, abdominal cerrahi gibi bir durum varsa gebelik süresini uzatmayı sağlamaktır.
25. β -adrenerjik agonist kullanımında en sık gözlenen yan etkiler, tremor, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Fetal taşikardi gibi fetal yan etkiler de maternal yan etkilere benzerdir. Maternal hiperglisemi nedenli fetal hiperinsülinemi ve dolayısıyla neonatal hipoglisemiye neden olabilir. Fetal asit-baz dengesi üzerine olumsuz etkileri gösterilmemiştir.
26. Kullanılan her türlü tokolitik ajanla, plasebo/tedavisiz takip karşılaştırıldığında, doğumun 48 saat veya 7 gün geciktirilmesinde, tokolitik ajanlar daha başarılıdır.
27. Ritodrinin tokolitik etkisi magnezyum sülfattan daha güçlüdür.
28. Eğer ilk denenen tokolitik ajanla başarı sağlanamazsa, intrauterin bir enfeksiyon olmadığından emin olunduktan sonra, bu tedavi kesilip yeni bir tokolitik ajanla tedaviye devam edilmelidir.
29. Birden çok tokolitik ajanın eş zamanlı kullanımı durumunda, yan etkiler arttığından ve eş zamanlı kullanımda etkinlikte anlamlı bir artış da saptanamadığından dikkatli olunmalıdır.

30. Önceki doğumun preterm doğum olması, preterm doğum için en önemli risk faktörüdür.
31. Çoğul gebeliklerde preterm doğum riski artmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE, John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı. İç. Morrill K. Prerterm 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. Knoches AL, Doyle LW. Long-term outcome of infants born preterm. Bailieres 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 sulfite in human fetal membranes decidua 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; 136:574

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 corticotropin-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 factor-binding 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 interleukin 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 empirical 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 gene-environment 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.Yuce 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. Guneş 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 prematurite 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, İson 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. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 692-695.
 92. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):434-5.
 93. 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.
 94. 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.
95. 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.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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.
 99. Juan Y, Katherine E, David A, Amy H. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):118-25.
 100. 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.
 101. 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.
 102. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):687-704.
 103. Weismiller D.V. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59(3):593-602.
 104. Errol R, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001;25(4):223-35.

105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterin cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002, 81(1): 58-63.
111. 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.
112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al. Value of cervical phosphrylated insulinlike growthfactor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.* 2004, 49(5): 368-372.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews ww, et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erytromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 333:1732,1995.
121. 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.

122. 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.
123. Moore, et al: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. Presented to Society of Perinatal Obstetricians. San Francisco, California 1993.
124. 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 Press, 1989 pp 694-745.
125. 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.
126. 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.
127. Bibby JG, Brunt J, Mitchell MV: The effect of cervical encirculation on plasma prostaglandin concentrations during early human pregnancy *Br J Obstet Gynecol* 86:19 1979.
128. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM: The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 182:1089, 2000.
129. Amon E, Midkiff C. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol* 2000;95: 358-62.
130. 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.
131. Robert L, Goldenberg MD. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):1020-37.

132. 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.
133. Gonik B, Benedetti T, Creasy RK. Intramuscular versus intravenous ritodrine hydrochloride for preterm labor management. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):323-8.
134. 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.
135. Berg G, Anderson R, Ryder G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy: Changes in the number of receptors after beta-mimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):392-6.
136. Carritas SN, Chiacco 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.
137. Philipsen T, Eriksen PS, Lynggard F. Pulmonary edema following ritodrine saline infusion in premature labor. *Obstet Gynecol* 1981;58(3):304-8.
138. 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.
139. Caughey AB, Parer JT. Tocolysis with beta-adrenergic receptor agonists. *Semin Perinatol* 2001;25(4):248-55.
140. Gyetuai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 867-77.
141. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:299-307.
142. Katherine E, Alfred Z. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol* 2001;25(5):264-71.
143. Demir N. Preterm doğum tedavisinde yeni görüşler. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 133-40.

144. 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.
145. 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.
146. 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
147. 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.
148. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:805.
149. RCOG Guidelines. Number 7. ACS to prevent respiratory distress syndrome. London: RCOG 1996.
150. 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.
151. Ballard, PL, Ballard, RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:254.
152. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117:1503.
153. Spinillo, A, Viazzo, 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.

154. Baud, O, Foix-L'Helias, L, Kaminski, M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341:1190.
155. O'Shea, TM, Kothadia, JM, Klinepeter KL, et al. Randomized placebo-controlled 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.
156. Reist, M, Marshall, KA, Jenner, P, Halliwell, B. Toxic effects of sulphite in combination with peroxy-nitrite on neuronal cells. *J Neurochem* 1998; 71:2431.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Baud, O, Laudenbach, V, Evrard, P, Gressens, P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res* 2001; 50: 706.
161. 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.
162. 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.

163. 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.
164. Moore, KL, Persaud, TVN. The respiratory system. In: *The Developing Human*, 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993; 226.
165. Hayes, EJ, Paul, DA, Stahl, GE, et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:921.
166. 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.
167. Whitelaw, A, Thoresen, M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:F154.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.

173. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000;28:224.
174. 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.
175. 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.
176. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984; 104:259.
177. 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.
178. 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.
179. Dessens, AB, Haas, HS, Koppe, JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105:E77.
180. 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.
181. Stubblefield, PG. Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:341.
182. 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.

183. Ogunyemi, D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133:143.
184. Ballard, PL. Hormones and lung maturation. In: *Monographs on endocrinology*, Vol 28. Berlin: Springer-Verlag, 1986; 1-345.
185. 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.
186. 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.
187. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement. August 17-18, 2000
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Mathews, TJ, MacDorman, MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 55:1.
193. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births:final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 56:1.

194. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics. 2006. *Pediatrics* 2008; 121:788
195. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozukluğu. Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Neonatoloji. I.Baskı* Ankara: Alp Ofset; 2004. s. 132-143.
196. Markestad, T, Kaarensen, PI, Ronnestad, A, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115:1289.
197. Mathews, TJ, MacDorman, MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 57:1.
198. 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.
199. 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.
200. 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
201. 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.
202. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji. I.Baskı*. Ankara: Alp Ofset; 2004. s. 119-124
203. Lumney J. Epidemiology of preterm birth. *Balliere's Clin Obstet Gynecol* . 1993;7: 477-498.
204. 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.
205. Eichenwald, EC, Stark, AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358:1700.

206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358:1672.
210. Engle, WA, Tomashek, KM, Wallman, C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120:1390.
211. Raju, TN. Late-preterm births: challenges and opportunities. *Pediatrics* 2008; 121:402.
212. McIntire, DD, Leveno, KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111:35.
213. Young, PC, Glasgow, TS, Li, X, et al. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119:e659.
214. Moser, K, Macfarlane, A, Chow, YH, et al. Introducing new data on gestation-specific infant mortality among babies born in 2005 in England and Wales. *Health Stat Q* 2007; :13.
215. Fellman, V, Hellstrom-Westas, L, Norman, M, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301:2225.
216. Swamy, GK, Ostbye, T, Skjaerven, R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008; 299:1429.

217. 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.
218. Sibai, SM Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
219. 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.
220. 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.
222. 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.
223. P.Vigil-D Gracia. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:17-23
224. Onuh SO. Aisen AO. Maternal and fetal outcome in eclamptic patients in Benin City, *Nig J Obstet Gynaecol* 2004;24:(7)765-768.
225. 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.
226. 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.

227. 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
228. Sibai, BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. Bombrys, AE, Barton, JR, Nowacki, EA, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:247.
233. Chang, EY, Menard, MK, Vermillion, ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1414.
234. Odegard, RA, Vatten, LJ, Nilsen, ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950.
235. Xiong, X, Demianczuk, NN, Buekens, P, Saunders, LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:148.
236. Rasmussen, S, Irgens, LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101:575.

237. 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.
238. Friedman, SA, Schiff, E, Kao, L, Sibai, BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1785
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. Roberts, AB, Pattison, NS. Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience: 1968-1987. *N Z Med J* 1990; 103:211.
243. 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.
244. Weintrob, N, Karp, M, Hod, M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 294.
245. Mimouni, F, Miodovnik, M, Siddiqi, TA, et al. High spontaneous premature labor rate in insulin-dependent diabetic pregnant women: an association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 175.
246. Greene, MF, Hare, JW, Krache, M, et al. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:106.

247. Mimouni, F, et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113:345.
248. Combs, CA, Gunderson, E, Kitzmiller, JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15:1251.
249. 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.
250. Bourbon, JR, Farrell, PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19: 253.
251. 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.
252. Cordero, L, Treuer, SH, Landon, MB, Gabbe, SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:249.
253. Artal, R, Platt, LD, Kammula, RK, et al. Sympathoadrenal activity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:436.
254. Bloom, SR, Johnston, DI. Failure of glucagon release in infants of diabetic mothers. *Br Med J* 1972; 4: 453
255. Cowett, RM, Susa, JB, Giletti, B, et al. Glucose kinetics in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:781.
256. Aucott, SW, Williams, TG, Hertz, RH, Kalhan, SC. Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol* 1994; 31:126.
257. Kalhan, SC, Savin, SM, Adam, PA. Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med* 1977; 296:375.

258. Rosenn, B, Miodovnik, M, Tsang, R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25: 215.
259. Mimouni, F, Tsang, RC, Hertzberg, VS, Miodovnik, M. Polycythemia, hypomagnesemia, and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1986; 140:798.
260. Tsang, RC, Chen, I, Friedman, MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975; 86: 399.
261. Peevy, KJ, Landaw, SA, Gross, SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980; 66: 417.
262. 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
263. 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.
264. Holmgren, PA, Olofsson, JI. Preterm premature rupture of membranes and the associated risk for placental abruption. Inverse correlation to gestational length. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 743.
265. Moretti, M, Sibai, BM. Maternal and neonatal outcome of expected management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:390.
266. Dowd, J, Permezel, M. Pregnancy outcome following preterm premature rupture of the membranes at less than 26 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 120.
267. Bengtson, JM, VanMarter, LJ, Barss, VA, et al. Pregnancy outcome after premature rupture of the membranes at or before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 921.

268. Taylor, J, Garite, TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 615.
269. Beydoun, SN, Yasin, SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:471.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. Blott, M, Greenough, A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146.
277. Morales, WJ, Talley, T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:503.
278. Rotschild, A, Ling, EW, Puterman, ML, Farquharson, D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 46.

279. 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.
280. 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.
281. Major, CA, Kitzmiller, JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:838.
282. 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
283. Malloy MH. Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003. *Birth*. 2009 Mar;36(1):26-33.
284. 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.
285. 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.
286. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:805.
287. Kenyon, S, Boulvain, M, Neilson, J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001058.
288. Decavalas G, Mastrogiannis D, Papadopulos 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

289. 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
290. 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
291. Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 .
292. Tracy A. Manuck, Courtney C. Maclean, Robert M. Silver, Michael W. Varner. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):414.
293. Marrin M, Paes BA. Birth asphyxia: Does the Apgar score diagnostic value? *Obstet Gynecol* 1998; 72: 120.
294. Syskes GS, Johnson D, Aswoth F, et al. Do Apgar score indicate asphyxia? *Lancet* 1982;1: 494-6.
295. Suidan JS, Young BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 33-6.
296. Johnson BE, Johnson RB, Nelson JP. Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:843-8.
297. 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.
299. 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.

300. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD000065.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. Gazmararian, JA, Petersen, R, Jamieson, DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002; 100:94.
306. Scott, CL, Chavez, GF, Atrash, HK, et al. Hospitalizations for severe complications of pregnancy, 1987-1992. *Obstet Gynecol* 1997; 90:225.
307. 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
308. Mercer, BM, Merlino, AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114:650.
309. King, JF, Flenady, VJ, Papatsonis, DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002255.
310. Niebyl, JR, Blake, DA, White, RD, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:1014.
311. Haas, DM, Imperiale, TF, Kirkpatrick, PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:585.

312. Golichowski, AM, Hathaway, DR, Fineberg, N, Peleg, D. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1134.
313. Hacivelioglu S, Cirpan T, Cosan Terek M, Kanit L, Kazandi M, Oztekin K. In vitro effects of ritodrine, magnesium sulfate and their combination on spontaneous contractions of myometrial strips of pregnant rat uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34(4):223-7.
314. Gomez, R, Romero, R, Edwin, SS, David, C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:135.
315. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1039.
316. Bloom, SL, Yost, NP, McIntire, DD, Leveno, KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98:379.
317. Esplin, MS, O'Brien, E, Fraser, A, et al. Estimating Recurrence of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112:516.
318. Mercer, BM, Goldenberg, RL, Moawad, AH, 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.
319. Mercer, B, Milluzzi, C, Collin, M. Perivable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1175.
320. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM.. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):643-50.
321. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:869.