

# Erken Doğum Eyleminin Öngörü ve Tanısı

## Prediction and Diagnosis of Preterm Delivery: Review

Salih ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
Ebru Hacer BİBEROĞLU,<sup>a</sup>  
Ayşe KIRBAŞ,<sup>a</sup>  
Nuri DANIŞMAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Perinatoloji Birimi,  
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ayşe KIRBAŞ  
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Perinatoloji Birimi, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drayse1982@yahoo.com

**ÖZET** Preterm eylem, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından 37. gestasyonel haftadan önce, servikal değişikliklere (efasman; serviksin incilmesi ve dilatasyon; serviksin açılması) neden olan uterin kontraksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Gebeliğin 20 ve 37. haftaları arasında gerçekleşen doğumlar ise preterm doğum olarak adlandırılmaktadır. Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin tüm dünyada en önde gelen nedenidir. Kesin nedeni tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte preterm doğum oranları artmaktadır. Preterm doğuma bağlı perinatal komplikasyonların azaltılması için yüksek riskli grubun belirlenmesi ve preterm eylemin erken öngörülmesi büyük önem arz etmektedir. Preterm doğuma neden olan patofizyolojik olaylar tamamen bilinmemekle birlikte desidual kanama, uterusun aşırı gerilmesi ve muhtemelen fetal veya maternal stres nedeni ile ortaya çıkan hormonal değişiklikleri içerebilir. Preterm doğum için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Daha önceki preterm doğum öyküsü, serviks boyunda kısalma, gebelikler arası sürenin kısa olması, servikal cerrahi öyküsü, bazı gebelik komplikasyonları (gebelikte kanama, çoğul gebelik) ve ayrıca gebelik öncesi maternal kilo düşüklüğü, gebelikte sigara içilmesi gibi faktörler preterm doğum riskini artırmaktadır. Obstetrik öykünün yanı sıra servikal uzunluğun ve şeklin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, servikte vajinal bakteriyel vajinoziz varlığı, servikovajinal sıvıda fetal fibronektin ölçümü gibi biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri preterm eylem öngörüsünde kullanılan tarama testleridir. Ancak, henüz spontan preterm doğumun öngörülmesinde kullanılacak, klinik olarak güvenilir tek bir belirteç bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obstetrik doğum, prematüre; prematür doğum; FFN proteini, insan

**ABSTRACT** According to Obstetrics of the American College of Obstetricians and Gynecologists, preterm labor is defined as regular contractions of the uterus resulting in changes in the cervix that start before 37 weeks of pregnancy. Changes in the cervix include effacement and dilation. When birth occurs between 20 weeks of pregnancy and 37 weeks of pregnancy, it is called preterm birth. Preterm birth is the leading cause of perinatal morbidity and mortality around the world. Spontaneous preterm birth is also increasing, and the exact cause remains unclear. For lowering perinatal complications, to identify high-risk women and the early prediction of spontaneous preterm birth is important. The pathophysiologic events that trigger preterm birth are largely unknown but may include decidual hemorrhage, uterine over distention, and hormonal changes possibly mediated by fetal or maternal stress. Factors that increase the risk of preterm birth include the following: having a previous preterm birth, having a short cervix, short interval between pregnancies, history of surgery on cervix, certain pregnancy complications, (multiple pregnancy and vaginal bleeding), additionally low pre-pregnancy weight, and smoking during pregnancy. As well as obstetrical history, cervical length measurement by ultrasonography, vaginal bacterial vaginosis and fetal fibronectin measurement in vaginocervical secretion, are the most common screening tests used for the preterm labor prediction. As no single biomarker has yet been shown to fulfill all the requirements of a clinically reliable test for prediction of spontaneous preterm birth.

**Keywords:** Obstetric labor, premature; premature birth; FFN protein, human

**P**reterm doğum, erken neonatal ölümlerin üçte ikisinden sorumlu olarak karşımıza çıkmaktadır. Perinatal ve neonatal ölümlere yol açabileceği gibi, prematüriteye bağlı morbiditeye de neden olabilmektedir. Bu nedenlerle, erken doğumun engellenmesi obstetrimin önde gelen hedeflerindedir. Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı, konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %75'ini oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup>

Preterm doğumların %80'i spontan preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü nedeni ile; geriye kalan %20'lik bölümü ise maternal ve fetal sorunlar nedeni ile oluşmaktadır.<sup>3</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda, plasental zarlardaki subklinik enfeksiyon ve inflamasyonun preterm etiolojisindeki rolü giderek önem kazanmıştır. Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarından, termde doğum yapan gebelere oranla iki-dört kat sıklıkta mikroorganizmalar izole edilmiştir.<sup>4</sup>

Her ne kadar öngörü ve tanıda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunluk ve açıklık ölçümü, bakteriyel vajinoz aranması veya fetal fibronektin taraması önerilmişse de hiçbirinin perinatal sonuçları düzelttiği gösterilememiştir.<sup>3,4</sup>

## TANIM

Preterm doğum (PTL); doğum ağırlığına bakılmaksızın gebeliğin 20-37. haftaları arasında veya son âdet tarihine göre 259 günden önce oluşan doğum eylemidir. Son âdet tarihinin kesin olarak bilinmediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulmaktadır. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden baş-topuk mesafesi (CRL), özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir.<sup>5,6</sup>

Preterm doğum ve preterm doğum tehdidi tanımları üniform değildir. Bir tanıma göre 20-37. haftalar arasında membranların intakt, TVUSG'de servikal uzunluğun 20-30 mm, servikal açıklığın <20 mm ve uterusun kontraksiyonların (1 saatte  $\geq$ 6 kontraksiyon) saptanması gerekmektedir.<sup>7</sup> Bir başkasında, 20-37. haftalar arasında doğum ağrılarının hissedilmesi, kontraksiyonların saptanması (4/20 dk veya 6/60 dk), membran rüptürü veya >20 mm

servikal açıklık, %80'in üzerinde servikal silinme veya membranların intakt olmakla birlikte süreç içinde servikal açılma veya silinmenin artması kriterler arasındadır.<sup>8</sup> Preterm eylem tehdidi, servikal değişikliklerin eşlik etmediği kontraksiyonların saptanması durumudur.<sup>9</sup>

Servikal uzunluk ölçümü için en güvenilir yöntem, TVUSG'dir. Semptomatik ve asemptomatik preterm hastalarda ultrasonografik olarak kısa serviks (<30 mm) saptanmasının artmış preterm doğum ve preterm doğum eylem riski için öngörü değeri vardır ve preterm doğum için artmış risktir. Tekil gebeliği olan preterm eylem tehdidi olan 1000 gebede yapılan çalışmada, servikal uzunluğu  $\leq$ 15 mm olan tüm gebelerin yaklaşık %60'ı, servikal uzunluğu  $\leq$ 15 mm olan 34 haftadan küçük gebelerin ise %71'i bir hafta içinde doğum yapmıştır.<sup>10</sup> Diğer bir çalışmada ise servikal uzunluğu  $\geq$ 16 mm olan 415 hastadan sadece biri yedi gün içinde doğurmuştur.<sup>11</sup>

Preterm eylem belirtileri arasında pelvik bası hissi, menstrüasyondakine benzer kramplar, ağrılı ve ağrısız uterus kontraksiyonları, vajinal akıntıda mukoid kıvamda artış, damlama şeklinde vajinal kanama, batın alt kadranda gerginlik hissi sayılabilir.

Terminolojik olarak preterm doğum sınıflandırılması, gestasyonel yaşa göre: Geç preterm doğum, 34-37. haftalar arası; orta preterm doğum, 32-34. haftalar arası; erken preterm doğum, 28-32. haftalar arası; çok erken preterm doğum, <28 hafta şeklindedir. Doğum ağırlığına göre ise düşük doğum ağırlıklı; <2,500 g; çok düşük doğum ağırlıklı, <1,500 g; aşırı düşük doğum ağırlıklı, <1,000 g olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>12-14</sup>

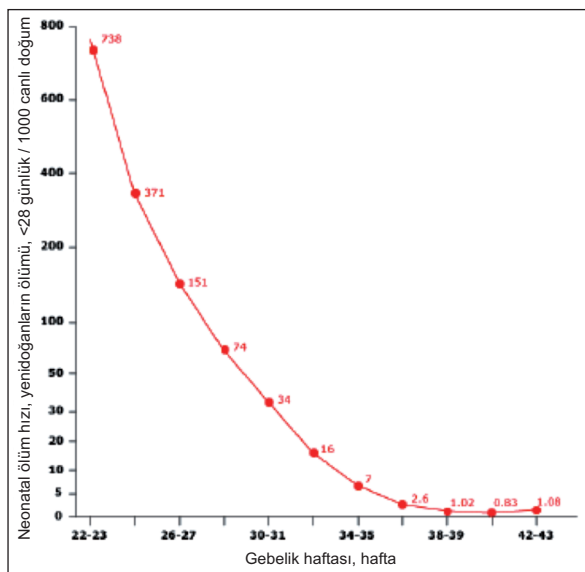
## EPİDEMİYOLOJİ

Tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülen preterm doğum eylemi insidansı ırklara göre değişmekte olup, beyaz ırkta %8,8 iken siyah ırkta %18,9'a çıkmaktadır.<sup>9</sup> Preterm doğum oranının dünya çapında yaklaşık %11 olduğu tahmin edilmektedir (Avrupa'nın bazı bölgelerinde %5, bazı Afrika bölgelerinde ise %18). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde preterm doğum oranları, 20 yaş altı ve

35 yaş üzeri kadınlarda ve İspanyol olmayan siyahılarda en yüksektir.<sup>15</sup> Dünyada her yıl yaklaşık 15 (12-18) milyon çocuk preterm doğmaktadır.<sup>9,16</sup> Preterm doğumların %84'ü 32-36. haftalarda, %10'u 28-32. haftalarda, %5'i de <28. haftalarda meydana gelmektedir.

2010 yılında ABD'de doğumların %11,99'u preterm olarak meydana gelmiştir.<sup>16</sup> Preterm doğumların haftalara göre dağılımı: 34-36. haftalar arasında %8,49; 32-33. haftalar arasında %1,53; 32. haftadan önceki haftalarda ise %1,97'dir. Çok düşük doğum ağırlığı ile doğmuş olan yenidoğanların yüzdesi, 2008 yılında %1,46; 2010 yılında ise %1,45 olarak bildirilmiştir.<sup>15,17</sup> Preterm doğum, neonatal (ilk 28 gün içinde) ölümlerin direkt sebebidir. Dünyada yıllık 1 milyonun üzerinde olan neonatal ölümlerin %27'sinden sorumludur.<sup>18</sup> Doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça neonatal mortalite riski artmaktadır (Şekil 1).<sup>19</sup>

Preterm doğum neonatal morbidite, serebral palsi, zor öğrenme, görme bozuklukları gibi sinirsel gelişim defektlerini içeren uzun dönem sekellerden ve ayrıca erişkin dönemde kronik hastalık risk artışından sorumludur.<sup>20</sup> Dolayısıyla preterm doğum, çocuklarda ve infantlarda kısa ve uzun dönem morbiditenin majör belirleyicisi olmaya devam etmektedir.



ŞEKİL 1: Gestasyonel yaş ile neonatal mortalite oranları arasındaki ilişki.<sup>19</sup>

TABLO 1: Preterm doğumun etiyolojik dağılımı.<sup>21</sup>

Etiyoloji	Sıklık %
Spontan preterm eylem	30-50
Preterm erken membran rüptürü	5-40
Çoğul gebelik	10-30
Preeklampsi/eklampsi	12
Antepartum kanama	6-9
Fetal büyüme kısıtlılığı	2-4
Diğer nedenler	8-9

## ETİYOLOJİ, PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm doğumların yaklaşık %70-80'i spontan olarak meydana gelmektedir ve %40-50'si preterm eylem ile; %20-30'u preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ile ilişkili olup; geri kalan %20-30'da preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal büyüme geriliği, çoğul gebeliğin olması gibi fetal veya maternal sorunlardan dolayı olmaktadır. Gebelik komplikasyonları, hem spontan hem de tıbbi endikasyonların sebep olduğu preterm doğuma yol açabilmektedir.<sup>21</sup> Preterm doğumun etiyolojik dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

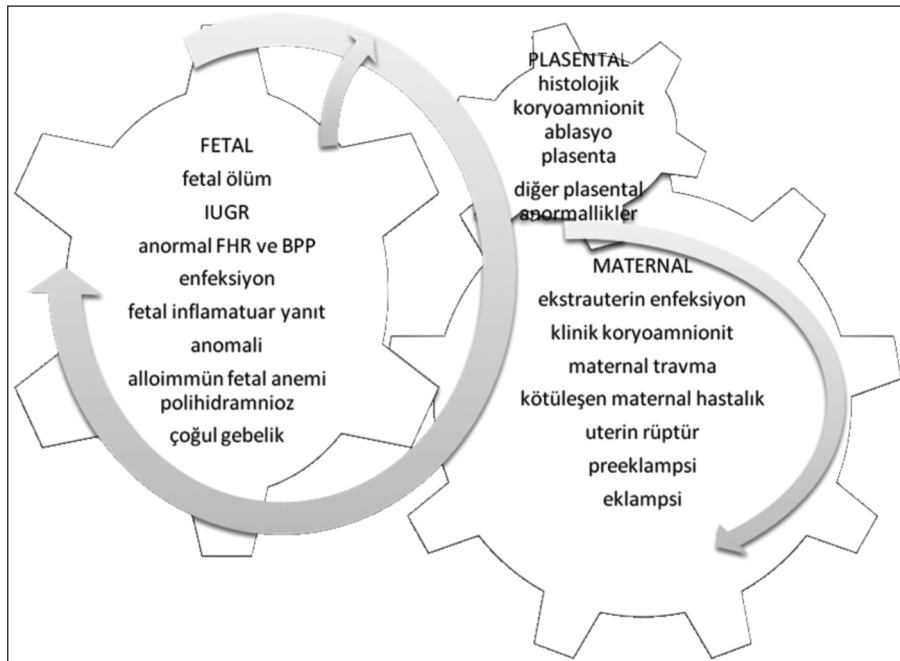
Alt başlıklar altında diğer risk faktörleri de Tablo 2'de görülmektedir. Bu tabloda partnersiz yalnız annelik, anksiyete, depresyon, boşanma, ayrılma, eş ya da çocuk kaybı, mesleki sorunları içeren kişisel yaşamla ilgili özel sorunlar gibi göreceli subjektif faktörler de sergilenmiştir.<sup>21,22</sup> Bu noktada kabul etmek gerekir ki preterm doğum ve bu risk faktörlerinin birçoğu ile aralarındaki sebep-sonuç ilişkilerini ortaya koymak çok zordur, çünkü birçok preterm doğum risk faktörü olmadan meydana gelmektedir. Ayrıca, preterm doğumla sonuçlanan bazı obstetrik komplikasyonların etkilerini ortaya koymak, sebep-sonuç ilişkisini dokümanete etmek de çok zordur ve preterm doğum ile ilgili de yeterli hayvan deneyleri yoktur.

Yakın geçmişte, preterm doğumları önleme amaçlı yeni bir sınıflama önerilmiş, preterm doğum tanımına 38+6 haftaya kadarki süreç dâhil edilerek, klinik fenotip (maternal, fetal, plasental), erken doğum belirtileri ve doğum süreci parametrelerinden her grupta en az birinin mevcut olması, sınıflamanın kriterlerini oluşturmuştur.<sup>16</sup>

**TABLO 2:** Spontan preterm doğum risk faktörleri.<sup>22</sup>

Risk faktörleri
Maternal yaş (<18 veya ≥40)
Genotip, Afro-amerikan ırk
Yetersiz antenatal bakım
Fetal anomali
Zayıf beslenme, düşük veya yüksek vücut kitle indeksi
Preterm doğum, ikinci trimestir düşük, servikal cerrahi öyküsü
Polihidramniyoz, tonusu yüksek distandü uterus
Erken dilate, silinmiş, kısa serviks
Uterin anomali, uterin leiomyom, Dietilstilbesterol maruziyeti
Cinsel geçişli hastalık, sistemik enfeksiyon, bakteriüri
Anemi (hemogloblin <10 g/dl)
Özel yaşamla ilgili kişisel faktörler
Düşük sosyoekonomik düzey
Düşük eğitim düzeyi
Sigara
Çevresel faktörler
Partnersiz yalnız annelik,
Anksiyete, depresyon
Boşanma, ayrılma,
Eş ya da çocuk kaybı
Mesleki sorunları
Madde bağımlılığı

Şekil 2'de Preterm doğum sendromunun fenotipik komponentleri görülmektedir.

**ŞEKİL 2:** Preterm doğum sendromunun fenotipik komponentleri.

Doğum belirtileri, kendi içinde a) Hiçbir bulgunun olmaması, b) Servikal kısalma, PPROM, düzenli kontraksiyonlar, serviks dilatasyonu, kanama, belirti olup olmadığının bilinmediği durumlar olarak sıralanmıştır. Doğum süreci başlığı altında ise a) Hekim kararı ile ve b) Spontan alt grupları vardır. Hekim kararı grubunda a) Klinik olarak zorunluluk nedeni, b) Keyfi, c) İyatrojenik veya keyfi karara gerekçe bulunmayan, d) Gebelik sonlandırma e) Dokümanite edilmiş klinik endikasyon bulunmayan durumlar sıralanmıştır. Spontan eylem olarak a) Düzenli kontraksiyonların varlığı b) Eylemin stimülasyonu yada indüksiyonu söz konusudur. Bu sınıflama sistemi ABD'nin preterm doğum oranlarını, rapor edilenin iki katına, yani yaklaşık %28'e yükseltmiştir (37 haftanın altındaki doğumlar için oran yaklaşık %12'dir).

Klinik ve laboratuvar bulgulara göre bazı patojenik süreçler, spontan preterm doğum eylemi ve preterm doğuma sebep olabilmektedir. Bunlar; 1) Maternal anksiyete ve depresyona veya fetal strese bağlı olarak maternal veya fetal hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın aktivasyonu, 2) Enfeksiyon, 3) Desidual kanama, 4) Patolojik uterin distansiyon olarak özetlenebilir. Şekil 2'de görülen yeni preterm doğum fenotipik sınıflaması, maternal, plasental veya fetal komponentlerden meydana gelen

patofizyolojik olaylar dikkate alınarak yapılmıştır.<sup>16</sup> Bu nedenle, daha önce bilinen faktörlere, uteroplasental vasküler yetmezliğe bağlı olarak gelişen fetal distres ve plasental ablasyo ile ilişkili spiral arterlerin fizyolojik dönüşüm yetersizliği ve fonksiyonel progesteron çekilmesi gibi faktörler de eklenerek preterm doğumunun patofizyolojik mekanizmaları daha da genişletilmiştir.<sup>23,24</sup>

## RİSK FAKTÖRLERİ

### REPRODÜKTİF FAKTÖRLER

#### Preterm Doğum Öyküsü

Erken preterm doğum riski oranı %0,2-0,8 arasındadır. Bir kadının önceki gebeliğinde preterm doğum öyküsü olması, sonraki gebeliklerinde de preterm doğum yapma riskini yükseltmekte ve sıklıkla doğum aynı gebelik haftalarında meydana gelmektedir.<sup>25</sup> Bununla birlikte bu bir kural olmayıp, preterm doğuran birçok kadının daha sonraki gebeliklerini normal sürede tamamladıkları da unutulmamalıdır.<sup>26</sup> Term doğum öyküsünün olması, sonraki gebeliklerde preterm doğum riskini azaltmaktadır. Aksine, birden fazla erken doğum öyküsü tekrarlama olasılığını daha da arttırmaktadır. Tek preterm doğum öyküsü olanlarda tekrarlama sıklığı %14-22; iki kez preterm doğum öyküsü olanlarda %28-42; üç kez preterm doğum öyküsü olanlarda ise %67'dir (Tablo 3, 4).<sup>27,28</sup> Ak-raba evliliklerinde preterm doğum risk artışı rapor edilmiştir.<sup>29</sup>

#### Abortus Öyküsü

Gebelik sonlandırma işleminin obstetrik prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olması konusu tartışmalıdır. Çok fazla faktörün sonuçları etkilemesi, güvenilir bir çalışma kurgusu oluşturmayı engellemekte, dolayısıyla sonuçlar güvenilirliğini kaybetmektedir. İndüklenmiş abortus öyküsü olan kadınlarda doğum sonuçları açısından yapılan çalışmalar sistematik olarak gözden geçirildiğinde, preterm doğum riskinin %6,8'den %8,7'ye çıktığı, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı [odds ratio (OR): 1,27, %95 güven aralığı (GA): 1,12-1,44] olduğu, ayrıca öyküdeki gebelik sonlandırılma sayısı ile preterm doğum riskinin orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir.<sup>30</sup> Spontan abortus öyküsü özellikle

**TABLO 3:** İkinci gebelikte preterm doğum tekrarlama riski.<sup>25</sup>

Preterm öyküsü	Sonraki preterm doğum %	<28. hafta preterm doğum %
Negatif	9	0,23
Pozitif	22	
23-27. haftalar		5
28-34. haftalar		3
35-36. haftalar		1

**TABLO 4:** Üçüncü gebelikte preterm doğum tekrarlama riski.<sup>27</sup>

Obstetrik öyküsü	Sonraki preterm doğum %
İki tane preterm doğum	42
İki tane 32-36. haftalarda preterm doğum	33
İki tane <32. hafta preterm doğum	57
Preterm sonrası bir term doğum	21
Term sonrası preterm doğum	13
İki term sonrası preterm doğum	5

tekrarlamışsa veya ikinci trimesterde olmuşsa preterm doğum riski artmaktadır (Tablo 2).

#### Gebelikler Arasındaki Süre

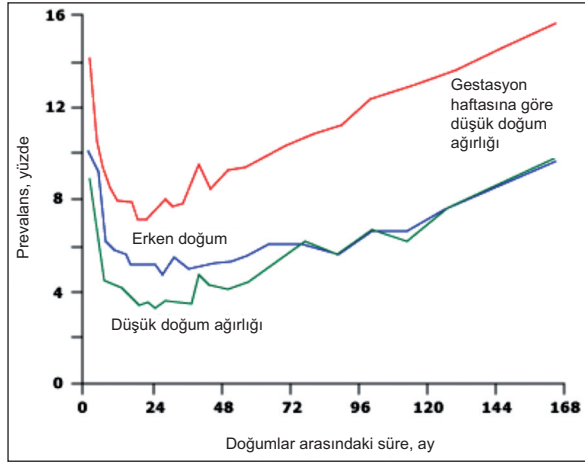
Gebelikler arasındaki sürenin kısalığı, preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve intrauterin gelişme geriliği için risk faktörüdür. Bu süre altı aydan kısa ise risk daha yüksektir. Altı aydan iki yıla uzadıkça risk azalmaktadır (Şekil 3).<sup>31,32</sup>

#### Yardımcı Üreme Teknikleri

Tekil in vitro fertilizasyon (IVF) gebeliklerde ( $\pm$ ICSI) düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu ve preterm doğum riski yüksektir.<sup>32,33</sup> Bu oranlar tekil, ikiz ve üçüz gebelikler için sırasıyla %11,6, %60 ve %97,5 olarak rapor edilmiştir.<sup>34,35</sup>

#### Çoğul Gebelik

Çoğul gebelikler tüm doğumların sadece %2-3'ünden sorumlu ise de <37 hafta altındaki doğumların %17'sinden, <32 hafta doğumların %23'ünden sorumludurlar.<sup>36</sup> Çoğul gebeliklerde preterm doğum mekanizması, intrauterin volümün artması sonucu olan uterin distansiyon veya servikal yetmezlik gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Bununla



ŞEKİL 3: Doğum aralıkları ile olumsuz gebelik prognozları arasındaki ilişki.<sup>31,32</sup>

birlikte çoğul gebeliklerde veya süperovülasyonda oluşturulan hiperöstrojenik ortamla ilişkili özgün nedenler de rol oynayabilmektedir. Çoğul gebelikler tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında östrojen, progesteron gibi seks steroidlerinin miktarında göreceli bir artış vardır.<sup>37</sup> Çoğul gebeliklerin bir sonraki tekil gebelikte preterm doğum riskini artırdığı konusu tartışmalıdır.<sup>38,39</sup>

#### Gebelik Kanamaları

Birinci veya ikinci trimesterde vajinal kanama, preterm doğum ve PPROM ile ilişkili bulunmuştur.<sup>40</sup> Özellikle plasenta previa ve ablasyo plasenta sıklıkla preterm doğuma neden olmaktadır (Tablo 1).

#### Enfeksiyonlar

Preterm doğumların %20-75'inde koryoamniyonit bulguları, %30-60'ında da pozitif membran kültürü gözlemlenmiştir.<sup>41,42</sup> Bir çalışmada koryoamniyonit, 43.940 doğumun %6'sında saptanmıştır. Koryoamniyonit oranı, gestasyonel yaşın azalmasıyla artan şekilde 28-32. haftalar arasında %15; 33-36. haftalar arasında %8 ve 36. haftadan sonra %5'tir.<sup>43</sup>

İnflamasyon sonucu fosfolipit membranlardan açığa çıkan araşidonik asit, fosfolipaz A2 ve prostaglandinlerin bazıları uterotonik etki göstermekte, bazıları da servikal yumuşamaya katkı da bulunmaktadır. Aynı zamanda vajinal mikroorganizmalar, her sahada >5 nötrofil varlığı ile tanımlanan inflamatuvar yanıtı da başlamaktadır. Nötrofillerin sayıca artışı daha yüksek sitokin konsantrasyonları

[interlökin (IL)-1 ve 8] ile koreledir. Sitokin ve eikosanoidler birbirleriyle etkileşebilmekte ve prostaglandin üretiminde artışa sebep olacak döngüyü hızlandırarak diğer maddelerin üretimini de hızlandırabilmektedir.<sup>44</sup>

#### Asemptomatik Bakteriüri

Asemptomatik bakteriürinin risk artışına yol açtığı, antibiyotik tedavisi sayesinde preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğumların insidansında azalma olmasıyla doğrulanmıştır. Piyüri/bakteriüri, preterm doğum veya düşük doğum ağırlıklı doğumlar açısından bir belirteç olmakla birlikte, sebep-sonuç ilişkisi tartışmalıdır.<sup>45</sup>

#### Periodontal Hastalık

Hem insan hem de hayvan çalışmalarında, periodontal hastalık ve amniyotik sıvıdaki periodontal patojenler, birçok olumsuz gebelik sonuçlarıyla, örneğin; preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği, preeklampsi ve fetal ölüm ile ilişkilendirilmiştir.<sup>46</sup> Oral bakterilerden *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, periodontal hastalık ve preterm doğumla ilişkilendirilmiştir.<sup>47,48</sup> Periodontal hastalık, düşük doğum ağırlıklı veya preterm doğumlar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak (OR: 2,83, %95 GA: 1,95-4,10) gözükmektedir.<sup>49</sup>

Periodontal hastalık, periodontal patojenlerin fetoplasental üniteye geçişiyle veya periodontal kaynaklı inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla preterm doğuma neden olabilmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerdeki periodontal hastalık varlığında bakteriler, verilen abartılı inflamatuvar sistemik veya lokal yanıtla sitokinlerin üretiminin artmasına ve preterm doğuma yol açabilmektedir.<sup>50</sup> Bu verilere karşın, periodontal hastalıkla gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki çelişkili olduğu gibi, periodontal hastalığın tedavisi ile gebelik sonuçlarının iyileşmediği de bilinmektedir.<sup>48,51</sup>

#### Cinsel Geçişli Enfeksiyonlar

Birçok çalışmada, preterm doğum ile Grup B streptokok, *Chlamydia trachomatis*, bakteriyel vajinoz,

*Neisseria gonorrhoeae*, sifiliz ve *Trichomonas vaginalis*'in yol açtığı ciddi genitoüriner yol enfeksiyonları arasında ilişki de rapor edilmiştir (Tablo 5).<sup>42,52-57</sup> Bununla birlikte, bu enfeksiyonların çoğunda nedensel ilişki ispatlanamamıştır.<sup>52,58</sup> Örneğin; mikoplazma, vajinal ve servikal sıvılarda yaygın olarak bulunmaktadır ama mikoplazma ile alt genital yol kolonizasyonu ve olumsuz gebelik sonuçları arasında yeterli veri mevcut değildir. Ek olarak, plasebo kontrollü çalışmalarda, vajinal veya servikal enfeksiyonların antibiyotikle tedavisinin gebelik süresini uzatmada yeterli veya etkili olmadığı gösterilmiştir. Hatta, bazı çalışmalara göre asemptomatik *T. vaginalis* vakalarında antibiyotik tedavisinin olumsuz olabileceği bile öne sürülmüştür. Bir önceki gebeliğinde bakteriyel vajinozu olup preterm doğum yapmış olan ve mevcut gebeliğinde bakteriyel vajinozu olmayan, ileri derecede kısa servikal uzunluğa sahip kadınlarda yapılan bir çalışma, bakteriyel vajinoz tedavisinin gebelik süresini uzatmadaki yerini açıklamada yetersiz kalmıştır.<sup>59-61</sup>

## GENETİK FAKTÖRLER

Preterm doğumun bazı ırklarda ve ailelerde daha yaygın olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, monozygotik ikiz eşlerinde doğumda gebelik haftaları, diziyotik olanlara göre daha benzerlik göstermektedir.<sup>25,62,63</sup>

Preterm doğan kadınların ve birinci derecede akrabalarının preterm doğum yapma riskleri hafif artış göstermektedir. Bununla birlikte çevresel faktörlerin de doğum zamanını etkileyebileceği yadsınamaz. Paternal genotipin çok fazla etkili olmadığına inanılmaktadır. Afrika-Amerikan ırkında preterm doğum riski artmıştır. Genetik polimorfizm (örneğin; 7. kromozom), bu artışta rol oynuyor olabilir.<sup>64,65</sup> Doğuştan bağışıklık sisteminde sorumlu genlerde polimorfizmi olan anneler ve fetüslerde spontan preterm doğum ve PPRM riski artmaktadır.<sup>66,67</sup>

## Maternal Yaş, Parite ve Irk

Maternal yaş ve ırk, preterm doğum için risk faktörleridir. Örneğin; ABD'de Afrika kökenli zenci kadınlar, beyaz kadınlardan daha yüksek oranda

**TABLO 5:** Enfeksiyonlar ve preterm doğum riski ilişkisi.<sup>42</sup>

Enfeksiyon	Olasılık OR (%95 CI)
Bakteriyel vajinosiz <16 hafta	7,55 (1,8-31,7)
<i>N. gonorrhoeae</i>	5,31 (1,5-17,9)
Asemptomatik Bakteriüri	2,08 (1,4-3,03)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
24. hafta	2,2 (1,0-4,7)
28. hafta	0,95 (0,3-2,4)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1,3 (1,1-1,4)
<i>U. urealyticum</i>	1,0 (0,8-1,2)

preterm doğum riskine sahiptir.<sup>67,68</sup> Astolfi ve ark., spontan preterm doğum etiyojisinde yer alan sosyodemografik faktörler arasında, sadece maternal yaşın (<20 yaş) önemli olduğunu bildirmişlerdir.<sup>69</sup> Maternal yaş spektrumunun her iki ucundaki (10'lu ve 40'lı yaşlar) yaşlarda preterm doğum riski daha yüksektir.<sup>70-72</sup>

## Fiziksel Aktivite, Koitus ve Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır.<sup>73</sup> Maternal fiziksel aktivitenin uterin kan akımında azalma ve stres hormonlarının (örneğin; kortikotropin "releasing" hormon) kan düzeylerinde artış yaparak riski artırdığı iddia edilmişse de maternal aktivite ve preterm doğum arasındaki ilişki tam olarak belirlenememiştir.<sup>74,75</sup> Öte yandan, uzun süre ayakta durma ile preterm doğum arasında artmış risk saptanmıştır.<sup>76-78</sup> Farklı çalışmalarda, preterm doğum ile haftalık total çalışma saatleri (örneğin; >36 saat/hafta çalışmak, >45 saat/hafta çalışmak; iş gereği fazla fiziksel egzersiz (örneğin; ağır kaldırmak); kötü çalışma ortamı (örneğin; ses, stres); endüstriyel makine operatörlüğü; öğün atlama arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>76-82</sup>

Diğer taraftan pek çok gözlemsel çalışma ve bir randomize araştırmada, preterm doğum ile iş veya egzersiz arasında ilişki olmadığı, varsa da çok az bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>83,84</sup> Hatta bazı çalışmalarda, aktiviteye harcanan zaman arttıkça preterm doğum riskinde azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>84,85</sup> Özetle, gebelik sırasında düzenli egzersize devam eden kadınlarda preterm doğum riskinin düşük ol-

duğu konusunda bir uzlaşının olduğu söylenebilir. Tek başına koitusun bir risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir.<sup>86</sup>

### Diyet

Araştırma sonuçları çelişkilidir. Ne izokalorik protein ne de dengelenmiş protein/enerji destekleri preterm doğum oranlarını etkilemektedir.<sup>87</sup> Bazı çalışmalarda, az tüketilen deniz ürünleri veya omega-3 yağ asitlerinin daha fazla preterm doğum riskiyle ilişkili oldukları iddia edilmiş, örneğin; 8,729 Danimarkalı kadının dâhil edildiği prospektif bir çalışmada, hiç balık tüketmeyen kadınlarda preterm doğum oranlarının, tüketen kadınlara kıyasla (%7,1'e karşı %3-4) önemli ölçüde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Şu an için literatürde diyetteki minimal balık veya balık yağı tüketim miktarı ile ilgili herhangi bir öneri mevcut değildir. Bununla birlikte, fetal metil civa [CH<sub>3</sub>Hg]<sup>+</sup> maruziyetini engellemek için bazı balık türlerinden sakınılması önerilmektedir.<sup>88,89</sup>

### Maternal Ağırlık ve Kilo Değişimi

Her ne kadar gebelik öncesi vücut ağırlığı veya beden kitle indeksi (BKİ) ndeki uç değerler artmış preterm doğum oranlarıyla ilişkili bulunmuşlarsa da ilişkinin boyutu, bağımsız değişkenler nedeni ile net olarak tanımlanamamıştır.<sup>90</sup> BKİ ile preterm doğum arasında doğrusal bir ilişki yoktur.<sup>91,92</sup> Obez gebelerde medikal komplikasyonlardan kaynaklanan, artmış iyatrojenik preterm doğum riski vardır. Gebelik obezitesi bir yandan PPRM riskini artırırken, diğer yandan membranların intakt olduğu spontan preterm doğum riskini azaltmaktadır. Ayrıca, gebelik esnasında az veya çok kilo alımı preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur.<sup>93</sup> Kilo alımının preterm doğumdaki etkileri, ırk/etnik köken ve diğer epidemiyolojik etkenler tarafından değişebilmektedir.<sup>94</sup>

### Sigara

Preterm doğum riski ile sigara arasındaki ilişki doz bağımlıdır.<sup>25,95</sup> Günde 10'dan fazla sigara içenlerde en güçlü etki görülmekte ise de bir-dokuz adet sigara tüketimi ile 33-36. haftalarda preterm doğum arasında da ilişki bulunmuştur.<sup>95</sup> Bu etki, ablasyo-

plasenta, plasenta previa, PPRM ve intrauterin gelişme geriliği gibi sigara ile ilişkili gebelik komplikasyonlarının artmış oranlarıyla açıklanabilirse de spontan preterm doğuma direkt etkisi de olabilir.<sup>95</sup> Sigara kullanımının, miyometriyumdaki oksitosin reseptör sayısını artırarak miyometriyumun oksitosine yanıtını ve bu şekilde preterm doğum riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>96</sup> Bir araştırma da gebelik esnasında tütün kullanımının her yıl Birleşik Devletlerdeki 61.000 düşük tartılı bebek doğumunun 32.000'inden sorumlu olduğunu rapor etmiştir.<sup>97</sup>

### Madde Bağımlılığı

Epidemiyolojik olarak bir ilişki saptanmışsa da sebep-sonuç ilişkisi gösterilememiştir.<sup>96-104</sup>

### Stres

Maternal ve fetal stresin plasenta, desidua ve fetal membranlardaki hücrelerde kortikotropin salgılayan hormon (CRH) üretimini aktive ettiğine dair bulgular mevcuttur.<sup>105</sup> CRH, kontraksiyon başlamasına sebep olan lokal prostaglandin sentezini artırmaktadır. Buna karşın, stres ile CRH konsantrasyon ve preterm doğum artışı ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır.<sup>106</sup> Geniş prospektif çalışmalara göre psikososyal stres, erken doğum riskini yaklaşık 1,5-2 kat artırmaktadır.<sup>106</sup> Anksiyete, depresyon, fiziksel veya ruhsal travma gibi faktörlerin ağırlık derecesine göre spontan preterm eylem için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarda, bu faktörlerin sosyal programlarla önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.<sup>107-109</sup>

### Kısa Serviks

Servikal kısalmaya veya hunileşmeye transperineal veya TVUSG ile ikinci trimesterde bakılması veya vajinal muayenede serviksin incelenmesi, preterm doğum şüphesi için değerlidir.<sup>110,111</sup> Servikal uzunluğa göre göreceli preterm doğum riski Tablo 6'da görülmektedir.<sup>112</sup>

### Serviks Cerrahisi

Değişik nedenlerle servikse uygulanan ablatif veya eksizyonel işlemlerin kollajen doku kaybı ve mukus salgısının azalmasına sekonder, asendan enfeksiyon bariyerinin kalkması gibi nedenlerle geç



**TABLO 6:** Servikal uzunluğa göre göreceli preterm doğum riski.<sup>112</sup>

Serviks (mm)	%	RR*	%95 GA
≤35	50	2,35	1,42-3,89
≤30	25	3,79	2,32-6,19
≤26	10	6,19	3,84-9,97
≤22	5	9,49	5,95-15,15
≤13	1	13,99	7,89-24,78

\*RR serviks &gt;%75 uzun olgularla kıyaslandı.

düşük, erken membran rüptürü ve erken doğuma yol açtıkları bilinmektedir.<sup>113</sup> Bu tip cerrahilerin dar endikasyonla ve az doku kaybına yol açacak şekilde yapılması önerilmektedir.<sup>114</sup>

### Uterin Malformasyonlar

Doğuştan ya da edinsel uterus malformasyonları preterm doğumla ilişkili bulunmuştur. Uterin leiomyom erken düşük ilişkisi daha çok gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Leiomyomu olan gebelerde preterm doğumun (%16; 183/1145) olmayanlara (%10,8; 3.433/31.770) kıyasla daha yüksek olduğu [RR: 1,5 (1,3-1,7)] rapor edilmiştir.<sup>115</sup> Benzer şekilde, adenomyozis olgularında preterm doğum (OR: 1,96, %95 GA: 1,23-4,47, p=0,022), spontan preterm doğum (OR: 1,84 %95 GA: 1,32-4,31, p=0,012) ve PPROM (OR 1,98 %95 CI 1,39-3,15, P=0,017) risklerinin önemli ölçüde arttığı demonstre edilmiştir.<sup>116</sup>

Doğuştan uterin anomalilerle üreme prognozu ilişkisi üzerinde 3.805 kadının dokuz çalışmada sunulan performansları Tablo 7'de görülmektedir. Görüleceği gibi, arkuat uterus

dâhil, tüm anomaliler preterm doğumu artırırken, sadece subseptat, septat, bikornuat ve unikornuat uterus birinci trimester abortusları için, sadece arkuat, septat ve bikornuat uteruslar ikinci trimester abortusları için risk taşıyor olarak bulunmuştur. Hiçbir anomali, infertilite nedeni olarak suçlanamamıştır.<sup>117</sup>

### Kronik Maternal Medikal Hastalıklar

Tip 1 diabetes mellitus, renal hastalık, kronik hipertansiyon ve benzeri vasküler komplikasyonlu hastalıklar, neden oldukları obstetrik komplikasyonlar nedeni ile iyatrojenik ya da spontan erken doğum riskine yol açabilmektedir.<sup>118</sup> Keza otoimmün hastalıklar, örneğin; tiroid disfonksiyonları preterm doğum riskini artırmaktadır.<sup>118</sup> Özellikle erken gebelik dönemlerindeki aneminin olumsuz etkilerini gösteren meta-analiz sonuçlarına karşın, üçüncü trimesterde olan izole aneminin prognozu bozmadığı iddia edilmiştir.<sup>119-121</sup> Olası mekanizmalar olarak, demir eksikliğine bağlı artmış norepinefrin sekresyonu, hipoksiye sekonder CRH sentezindeki artış ve aneminin altta yatan nedenleri (HIV, yetersiz beslenme, antepartum kanama gibi) suçlanmıştır.<sup>122</sup>

### FETAL FAKTÖRLER

İntrauterin gelişme kısıtlılığı, daha az olasılıkla da makrozomi, polihidramniyoz ve konjenital anomaliler, hem indüklenmiş hem de spontan preterm doğum için yüksek risklidir.<sup>123-125</sup> Ani bebek ölümü sendromu hikâyesi olan kadınların izleyen gebeliklerinde preterm doğum riski artabilmektedir.<sup>126</sup> Fetal erkek cinsiyetin kronik inflamasyon bulgula-

**TABLO 7:** Konjenital uterin anomaliler ve üremeye etkileri (RR: %95 GA).<sup>117</sup>

Anomali	Konsepsiyon	1. trimester abortus	2. trimester abortus	Preterm doğum
Arkuat	1,03 (0,94-1,12)	1,35 (0,81-2,26)	2,39 (1,33-4,27)**	1,53 (1,54-4,18)***
Subseptat	0,80 (0,57-1,11)	2,94 (1,90-4,54)***	1,86 (0,56-6,22)	2,01 (1,16-3,51)*
Septat	0,93 (0,75-1,17)	2,37 (1,64-3,43)***	3,74 (1,57-8,91)**	2,30 (1,46-3,62)***
Bikornuat	0,86 (0,61-1,21)	3,40 (1,18-9,76)*	2,32 (1,05-5,15)*	2,55 (1,57-4,17)***
Didelfis	0,90 (0,79-1,04)	1,10 (0,21-5,66)	1,38 (0,44-4,41)	3,58 (2,00-6,40)***
Unikornuat	0,74 (0,39-1,41)	2,15 (1,03-4,47)*	2,22 (0,53-9,19)	3,47 (1,94-6,22)***
Genel	0,87 (0,68-1,11)	2,56 (0,89-7,38)	1,94 (0,92-4,09)	2,97 (2,08-4,23)***

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01; \*\*\*p&lt;0,001.

rının erkek preterm doğum plasentalarında daha sık olması ve erkek fetal dokulara karşı oluşan maternal immün yanıtın belirginliği hipotezi üzerinden preterm doğum riskinin arttığı iddia edilmiştir.<sup>127,128</sup>

### PATERNAL FAKTÖRLER

Preterm doğum gelişimiyle ilgili belirtilmiş paternal faktör gösterilemediği gibi babanın ailesinde veya soyunda preterm doğum öyküsü olmasının da preterm doğum riskinde etkili olmadığı görülmüştür.<sup>129</sup>

### Erken Membran Ruptürü

Koryoamniyonit, membranların erken rüptürüne (EMR) ve preterm doğuma neden olmaktadır. Vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi, bakteriyel enfeksiyonun EMR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Genital kanalda Grup B streptokok, *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, bakteriyel vajinoza yol açan anaeroplara, *Gardnerella vaginalis*, genital mikoplazma ile kolonizasyon EMR riskini artırırken, antibiyotik tedavisi artan riski düşürmektedir. İnflamasyon bağlamında mikroorganizmalar ve preterm doğum ilişkisi, enfeksiyon alt başlığı altında tartışılmıştır.

Klamidya saptanmış ve eritromisin ile tedavi edilmiş 1.323 gebe kadın, tedavi edilmemiş 1.110 kadınla karşılaştırıldığında, preterm doğum oranları değişmez iken düşük doğum ağırlığı ve membran rüptürü önemli oranda azalmıştır.<sup>130</sup>

### RİSK SKORLAMA SİSTEMİ

Yüksek risk gruplarının saptanması için kurgulanmış 12 değişik risk skorlama sistemleri içinden en çok bilineni Creasy risk skorlama sistemidir. Bu sistemde gebenin demografik özellikleri, öyküsü, günlük alışkanlıkları, sosyoekonomik durumu ve güncel gebelik komplikasyonları dikkate alınarak 1-10 arası puanlama yapılmaktadır. 10 ve daha yüksek skorlar, preterm doğum için yüksek riskli kabul edilmektedir. Servikal değişiklikler de değerlendirilerek sonraki kontrollerde skorlama yinelenmektedir. Klinik pratik uygulamadaki yararı tartışmalıdır.<sup>131,132</sup>

## ERKEN DOĞUM EYLEMİ ÖNGÖRÜSÜNDE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

### Fibronektin

Fetal zarlardaki hasar sonucu açığa çıkan ve preterm eylemin bir göstergesi olan fibronektinler, plazma ve hücre dışı matrikste bulunan glikoproteinlerdir. Fetal fibronektin, mekanik veya inflamatuvar travma sonucu amniyotik sıvı ve plasentada da saptanmaktadır. Klasik olarak 50 ng/mL üzerindeki değerlerde "pozitif" olarak kabul edilmektedir. Yirmi ikinci gebelik haftasından sonra servikovajinal sıvıdan fetal fibronektin ölçümünün, hem semptomatik hem de yüksek riskli asemptomatik kadınlarda iyi bir negatif belirleyici olduğu bildirilmiştir. Otuz dördüncü gebelik haftasından önce preterm doğum riski için, fibronektin değeri 10 ng/mL ve üzerinde olanlarda pozitif belirleyicilik oranı %16,7, negatif belirleyicilik oranı ise %97,3 olarak bildirilirken; 50 ng/mL ve üzerinde fibronektin saptananlarda pozitif belirleyicilik oranı %23,7, negatif belirleyicilik oranı ise %95,6 olarak bildirilmiştir.<sup>133</sup>

### Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları, inflamasyona sistemik yanıtı ve doku hasarını yansıtmaktadır. Kronik inflamasyona da eşlik etmektedir. Seruloplazmin, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen, alfa-1 antitripsin, haptogloblin, IL-1 ve IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), kortizol, hepsidin, ferritin, prokalsitonin, bakır pozitif, prealbumin (transtretin), albumin, transferin, demir, kalsiyum ve çinko negatif akut faz reaktan örnekleridir. İnflamatuvar belirteçlerin preterm doğumların öngörüsünde kullanılabileceği iddia edilmiştir.<sup>134,135</sup>

Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan, hepatositlerden sentezlenen bir proteindir. İnflamasyon ve doku hasarını yansıtan CRP, non invaziv, çabuk sonuç alınan, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir testtir. Preterm eylem nedeni ile izlenen gebelerde CRP artışının, amniyotik sıvı enfeksiyonunu ve ilk hafta içinde preterm doğum riskini öngördüğü bildirilmiştir.<sup>134-136</sup>

Yapılan bir çalışmada, 22. gebelik haftasından sonra, sorunsuz gebelerde CRP düzeyi 0,7-0,9 mg/dL olarak dağılım göstermiş ve %95 oranında 1,5 mg/dL'den az olduğu belirtilmiştir.<sup>137</sup>

### Maternal Serum Alfa Fetoprotein

Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin birinci ve ikinci trimesterde artışı, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur.<sup>138</sup>

### İnterlökin-6

Preterm eylem saptanan gebelerden amniyosentez ile alınan örneklerde IL-6 düzeyinin  $\geq 11,3$  ng/mL olması hâlinde %100 duyarlılık ile amniyotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğu gösterilmiştir.<sup>134,139</sup> İntraamniyotik enfeksiyonun araştırılmasında, amniyotik sıvıdaki glukoz değerlerine bakılmış ve enfeksiyonu olanlarda anlamlı şekilde düşük düzeyler saptanmıştır.<sup>139</sup>

Preterm eylem veya EMR olgularında servikojenital pH yüksek bulunmuştur. Bu olgularda, *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, *Bacteroides*, *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* yüksek pH'ya eşlik eder bulunmuştur.<sup>140</sup>

### Ferritin

Ferritin akut ve kronik enfeksiyonlarda, preeklampside, kardiyovasküler cerrahiye bağlı doku zedelenmelerinde, karaciğer ile ilgili ve hematolojik malignansilerde, Gaucher hastalığında ve özellikle glikolize olmayan ferritin yüksekliğinde Still hastalığında yükselmektedir.<sup>141</sup> Gebe olmayan kadınlarda serum ferritin düzeyinin total demir deposunun güvenilir bir göstergesi olmasından hareketle, ilk çalışmalarda gebelikte düşük ferritin düzeyinin maternal anemiye işaretle spontan erken doğumu artıracığına, aksine yüksek ferritin seviyesinin yeterli maternal demir deposuna işaretle erken doğuma karşı koruyucu olduğuna inanılırken, aksine klinik çalışmalarda iki ve üçüncü trimesterlerde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur.<sup>141,142</sup> Ayrıca ferritin, erken preterm doğumlarda geç preterm doğumlara göre daha da yüksek ve an-

lamli saptanmıştır. Bunun nedeninin erken preterm doğumun daha fazla intrauterin enfeksiyona bağlı olduğu, dolayısıyla yükselmiş ferritin düzeyi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>141-143</sup>

### Albumin

Hepatositlerde gerçekleşen albumin sentezinin en önemli düzenleyicisi interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncıdır. Albumin sentezi besinsel, hormonal ve inflamatuvar faktörlerden de etkilenmektedir. Albumin iyonları, metabolitleri, ilaçları ve hormonları geri dönüşümlü olarak bağlamakta ve dolaşımında, depolanmalarında ve taşınmalarında görev yapmaktadır. Ayrıca albumin antikoagülan ve antioksidan olarak asit-baz dengesinin sağlanmasında ve mikrovasküler bütünlüğün korunmasında rol oynamaktadır.<sup>144</sup> Ciddi hastalık durumlarında serum albumin düzeylerinin düştüğü ve hipoalbumineminin hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>145</sup> İnflamatuvar olaylar hipoalbumineminin en sık nedenidir. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF- $\alpha$ , albumin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albumin sentezini baskılamaktadır.<sup>146</sup> İnflamasyonda sitokin aracılı gelişen akut faz yanıtında anti-proteazlar, CRP, fibrinojen,  $\alpha 1$ -antitripsin, kompleman C3 gibi birçok plazma proteininin yapımı ve sekresyonu artarken, albumin ve transferrin gibi yapıcı proteinlerin plazma konsantrasyonları düşmektedir. İnflamatuvar süreçte hipoalbuminemi gelişiminden sorumlu diğer faktörler, resüsitasyonda kullanılan sıvılar ile hemodilüsyon, inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenliğin artışına bağlı albuminin ekstravasküler alana kaybı ve hücrelerde albumin tüketiminin artmasıdır.<sup>146</sup> Sepsiste hipoalbuminemi, kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak gelişmektedir.

Gebelikte plazma volümünün artışına bağlı olarak maternal hemoglobin ve albumin düzeylerinin düştüğü bilinmektedir. Aksine artış göstermeleri, plazma volümünün yetersiz genişlemesinin ve uteroplasental dolaşımın bozulmasının yansımasıdır. Albumin ve hemoglobin artışı, fetal gelişme geriliği ve preterm eylem ile doğru, doğum kilosu ile ters ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, inflamatuvar sitokinler gen transkripsiyonunu inhibe ederek albumin sentezini baskılayabilmektedir. Bu

mekanizma üzerinden erken doğum eylemi ve hi-poalbuminemi birlikteliği de yayımlanmıştır.<sup>147</sup>

## ERKEN DOĞUM EYLEMİ ÖNGÖRÜSÜNDE BİYOFİZİKSEL SKORLAMA İNDEKSLERİ

Preterm eylem yönetiminde Bishop skoru yönlendiricidir. Preterm eylem, 34 haftadan önce servikal silinme ile birlikte ise doğum riski %25'tir. Preterm eylem 20-37. gebelik haftaları arasında ve Bishop skoru 4-6 ise %32, 0-3 ise %78 gebede doğum, 10 günden daha fazla ertelenmiştir.<sup>148</sup>

Uterin aktivite eylem öngörüsünde uyarıcıdır. Yüksek amplitüdü (10-15 mmHg), uzun intervallerle oluşan, irregüler, ağrı olarak algılanmayan Braxton Hicks kontraksiyonları preterm doğuma yol açmaz iken, yüksek frekanslı, düşük amplitüdü kontraksiyonlar gebelik haftaları ilerledikçe aktif eyleme dönüşebilmektedir. Klinik olarak, preterm eylem başlamadan günler ve haftalar önce, çoğul gebelikte tekil gebeliğe kıyasla daha fazla olmak üzere, bazal uterin aktivitenin arttığı saptanmıştır.<sup>147,148</sup> Preterm eylem için riskli olan 94 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, meme başı uyarılması ile uterin kontraksiyon oluşturulamayan gebelerin %94'ü termde doğum yapmıştır. Term ve preterm

eylem başlamadan 72 saat önce, fetal solunum hareketlerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>149</sup>

## SONUÇ

Preterm doğumlar ve dolayısıyla prematürite, neonatal mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedenidir. Tanı konulduktan sonra doğumun ertelenmesinin göreceli başarısızlığı, preterm eylemin önceden tahmin edilmesi ve böylece eylem başlamadan önlenmesi çabalarını öne çıkarmıştır. Preterm eylem öngörüsünde çok sayıda klinik ve laboratuvar testleri önerilmişse de henüz başarılı bir yöntem bulunmamıştır. Daha çok birden fazla yöntem kombinasyonu ile öngörü hassasiyeti ve özgünlüğü artırılmaya çalışılmaktadır. Fetal fibronektin ölçümü, fetal solunum hareketlerinin izlenmesi ve ultrasonografi ile serviks uzunluğunun saptanması kombinasyonu en başarılı yaklaşım gibi görünmektedir.<sup>150</sup>

### Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

### Yazar Katkıları

*Çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.
- Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;299(12):1429-36.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):562-7.
- Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002;7(4):259-74.
- Pemberton LK, Burd I, Eileen W. An appraisal of ultrasound fetal biometry in the first trimester. *Reports in Medical Imaging* 2010;3:311-5.
- Bull K, Lim K; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Determination of gestational age by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(2):171-83.
- Ressel G; American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG issues recommendations on assessment of risk factors for preterm birth. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 2002;65(3):509-10.
- Piso B, Zechmeister-Koss I, Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *BMC Res Notes* 2014;7:265.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010;362(6):529-35.
- Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(1):54-64.
- Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaidis KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):353-6.
- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56(3):247-53.
- Numerato D, Fattore G, Tediosi F, Zanini R, Peltola M, Banks H, et al. Mortality and length of stay of very low birth weight and very preterm infants: a EuroHOPE Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0131685.
- Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. No. 404. Late-preterm infants. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):1029-32.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.
- Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):119-23.
- Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008;121(4):788-801.
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPs Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10 Suppl 1:S1.

19. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics* 2003;111(1):e61-6.
20. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012;379(9814):445-52.
21. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360(9344):1489-97.
22. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, et al; WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121 Suppl 1:101-9.
23. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med* 2011;364(10):972-3.
24. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(3):313-27.
25. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1125-33.
26. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):516-23.
27. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, 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(5 Pt 1):1216-21.
28. McManey J, Cooke E, Aron E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):571-6.
29. Mumtaz G, Nassar AH, Mahfoud Z, El-Khamra A, Al-Choueiri N, Adra A, et al. Consanguinity: a risk factor for preterm birth at less than 33 weeks of gestation. *Am J Epidemiol* 2010;172(12):1424-30.
30. Shah PS, Zao J; Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2009;116(11): 1425-42.
31. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295(15):1809-23.
32. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med* 1999;340(8):589-94.
33. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82(6):1514-20.
34. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005;83(6):1650-8.
35. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol* 2006;33(4):777-92.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin 56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):869-83.
37. Muechler EK, Huang KE. Plasma estrogen and progesterone in quintuplet pregnancy induced with menotropins. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(1):105-6.
38. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):821-8.
39. Rafael TJ, Hoffman MK, Leiby BE, Berghella V. Gestational age of previous twin preterm birth as a predictor for subsequent singleton preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):156.e1-6.
40. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):14-8.
41. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 1):934-8.
42. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1493-502.
43. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1094-9.
44. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1150-4.
45. Villar J, Gülmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(9):575-85.
46. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):29-36.
47. Newnham JP, Shub A, Jobe AH, Bird PS, Ikegami M, Nitsos I, et al. The effects of intra-amniotic injection of periodontopathic lipopolysaccharides in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):313-21.
48. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006;113(2):135-43.
49. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):135.e1-7.
50. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998;3(1):327-38.
51. Stamilio DM, Chang JJ, Macones GA. Periodontal disease and preterm birth: do the data have enough teeth to recommend screening and preventive treatment? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):93-4.
52. Valkenburg-van den Berg AW, Spruij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(9):958-67.
53. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, 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):662-8.
54. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(26):737-42.
55. Edwards LE, Barrada MI, Hamann AA, Hakanson EY. Gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(6):637-41.
56. Watson-Jones D, Chagalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002;186(7):940-7.
57. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, et al. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24(6):353-60.
58. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, Paden MM, Owen J. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):342.e1-5.
59. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, et al. Antepartum cultures for Ureaplasma urealyticum are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(3):728-33.
60. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM; U.S. Preventive Services Task Force. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148(3):220-33.
61. Mass SB, Brennan JP, Silverman N, van Hoven KH. Association between a shift in vaginal flora on Papanicolaou smear and acute chorioamnionitis and preterm delivery. *Diagn Cytopathol* 1999;21(1):7-9.
62. Luki N, Lebel P, Boucher M, Doray B, Turgeon J, Brousseau R. Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital mycoplasmas in perinatal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(4):255-63.
63. Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Hultman CM, et al. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. *Am J Epidemiol* 2009;170(11):1365-72.

64. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, Sibai B, Spong CY, Rouse DJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1078-84.
65. Genc MR, Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG* 2011;118(2):154-63.
66. Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, Paraskevas LR, Tuomala RE, Norwitz ER, et al. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1191-7.
67. Simhan HN, Krohn MA. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):377.e1-4.
68. Genc MR, Onderdonk AB, Vardhana S, Delaney ML, Norwitz ER, Tuomala RE, et al; MAP Study Group. Polymorphism in intron 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene, local midtrimester cytokine response to vaginal flora, and subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1324-30.
69. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod* 1999;14(11):2891-4.
70. Kesim M, Erdem H, Keklikoğlu M, Karlık İ. Adolesan gebelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1993;7(2):111-3.
71. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):727-33.
72. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol* 1995;142(5):504-14.
73. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. 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):1504-8.
74. Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O, Strassner H, Gladen BC. Risk factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(2):123-30.
75. Misra DP, Strobino DM, Stashinko EE, Nagey DA, Nanda J. Effects of physical activity on preterm birth. *Am J Epidemiol* 1998;147(7):628-35.
76. Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(3):198-206.
77. Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Das A, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):438-46.
78. Luke B, Mamelie N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Papiernik E, et al. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. Research Committee of the Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):849-62.
79. McDonald AD. The 'retrait preventif': an evaluation. *Can J Public Health* 1994;85(2):136-9.
80. Homer CJ, Beresford SA, James SA, Siegel E, Wilcox S. Work-related physical exertion and risk of preterm, low birthweight delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990;4(2):161-74.
81. Mamelie N, Laumon B, Lazar P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1984;119(3):309-22.
82. Siega-Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, Thorp JM. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2001;153(7):647-52.
83. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):51.e1-8.
84. Juhl M, Andersen PK, Olsen J, Madsen M, Jørgensen T, Nøhr EA, et al. Physical exercise during pregnancy and the risk of preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167(7):859-66.
85. Owe KM, Nystad W, Skjærven R, Stigum H, Bø K. Exercise during pregnancy and the gestational age distribution: a cohort study. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(6):1067-74.
86. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, et al; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):793-7.
87. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000032.
88. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324(7335):447.
89. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG* 2000;107(3):382-95.
90. Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, Holloway AC, Campbell M, Gluckman PD, et al. Periconceptional undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in late gestation. *Endocrinology* 2004;145(9):4278-85.
91. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:c3428.
92. Honest H, Bachmann LM, Ngai C, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth—a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(1):11-20.
93. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006;17(2):170-7.
94. Stotland NE, Caughey AB, Lahiff M, Abrams B. Weight gain and spontaneous preterm birth: the role of race or ethnicity and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1448-55.
95. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):1051-5.
96. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, Okada H, Yoshimura T, Yuri T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 2003;68(6):2274-80.
97. DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995;40(4):385-94.
98. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(6):1562-5.
99. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, Kirby-McDonnell A, Polansky M. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;78(3 Pt 1):326-9.
100. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, Tapia-Conyer R, Garrido F. Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the National Addiction Survey (Mexico). *Int J Addict* 1993;28(4):355-68.
101. Wilkins-Haug L, Gabow PA. Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1991;77(4):504-9.
102. Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. Neonatal Brain Hemorrhage Study Team. *Pediatrics* 1995;95(1):66-73.
103. Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatr Suppl* 1994;404:65-71.
104. Almario CV, Seligman NS, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(3):326.e1-6.
105. Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 3):264-6.
106. Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol* 2009;169(11):1319-26.
107. Dayan J, Creveuil C, Herlicovici M, Herbel C, Baranger E, Savoye C, et al. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002;155(4):293-301.
108. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 1993;307(6898):234-9.
109. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1286-92.

110. Banicevic AC, Popovic M, Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Inform Med* 2014;22(2):128-32.
111. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, et al; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):508-15.
112. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):130.e1-6.
113. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):990-5.
114. Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35(1):5-9.
115. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4): 357-66.
116. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007;114(2):165-9.
117. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(4):371-82.
118. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
119. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 1):741.
120. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000; 17(3):137-46.
121. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl): 443S-47S.
122. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001;131(2):581-9.
123. Morken NH, Källen K, Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):154-61.
124. 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(6): 750-8.
125. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):287.e1-8.
126. Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet* 2005;366 (9503):2107-11.
127. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M; EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1322-5.
128. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(6): 1533-7.
129. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):695-700.
130. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeely SG, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):34-9.
131. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):873-9.
132. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth--a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(4):343-59.
133. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, David AL, Bennett PR, et al. Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1168-76.
134. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine* 2015;76(2):236-43.
135. Park CW, Yoon BH, Park JS, Jun JK. An elevated maternal serum C-reactive protein in the context of intra-amniotic inflammation is an indicator that the development of amnionitis, an intense fetal and AF inflammatory response are likely in patients with preterm labor: clinical implications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(9):847-53.
136. Oh KJ, Park KH, Kim SN, Jeong EH, Lee SY, Yoon HY. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta* 2011;32(10): 732-6.
137. Moghaddam Banaem L, Mohamadi B, Asghari Jaafarabadi M, Aliyan Moghadam N. Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(5):780-6.
138. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(1):57-64.
139. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4): 839-51.
140. Riedewald S, Kreutzmann IM, Heinze T, Saling E. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicated by preterm labor. *J Perinat Med* 1990;18(3):181-6.
141. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, et al. High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. *Br J Nutr* 2015;114(3):455-61.
142. Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, Levy A, Tevet A, Paamoni O, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(3):163-6.
143. Goodlin RC. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1999;93(1):156.
144. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum albumin is an independent predictor of clinical outcomes in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(2):e50-7.
145. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
146. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23(2):183-91.
147. Heng YJ, Taylor L, Larsen BG, Chua HN, Pung SM, Lee MW, et al. Albumin decrease is associated with spontaneous preterm delivery within 48 h in women with threatened preterm labor. *J Proteome Res* 2015;14(1): 457-66.
148. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Parturition. In: Cunningham G, Leveno K, eds. *Williams Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. p.116-55.
149. Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(1):54.e1-54.e10.