

Prematüritenin Sonuçları ve Epidemiyolojisi

Arda LEMBET

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - ANKARA

E ndüstrileşmiş toplumlarda çocuk ölümlerinin başta gelen sebebi preterm doğumdur. Her yıl A.B.D'de 440,000 prematür bebek doğmakta ve çoğu 2500 gramın altında olan bu bebeklerde, term bebeklere göre yüksek oranda morbidite, sakatlık ve mortaliteye rastlanmaktadır. İlk ayda olan bebek ölümlerinin %75'ini preterm bebekler oluşturmaktadır(1). İnsan biyolojisinin hücre ve genetik seviyesine varıncaya kadar kaydetmiş olduğu ilerleme ve bilgi birikimine rağmen halen preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı insidansı artmaktadır. Maternal beslenme ve prenatal bakım programlarının daha iyileştirilip, tokolitik ajanların yaygın kullanıma girmesine rağmen 1980'lerde A.B.D.'de %9.4 olan preterm doğum oranı, 1997'de %11.4'e yükselmiştir. Aynı zaman dilimi içinde düşük doğum ağırlığı oranı da %6.8'den %7.5'e yükselmiştir (1,2). Konjenital doğum defektlerinden sonra preterm doğumun neonatal mortalitenin en önde gelen nedeni olması, obstetrikte hala bu konunun canlılığını korumasına ve dünyada maternal ve fetal tıp dalında yapılan araştırmaların ve fonların önemli bir kısmının bu yöne doğru kaydırılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle A.B.D'de March of Dimes kurumu perinatal epidemiyolojik araştırmalara katkıda bulunmak amacıyla 3.75 milyon \$'lık bir kaynak ayırmıştır.

Klasik olarak preterm eylem, 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce regüler uterin kontraksiyonlarla beraber progressif servikal dilatasyon oluşması olarak tanımlanabilir. Preterm doğumlar endike ve spontan olmak üzere ikiye ayrılabilirler. Maternal ve fetal nedenli gebeliğin sonlandırıldığı durumlar "endike" grubu oluşturur ve tüm preterm doğumların 1/3'ünden sorumludur. Bu grupta preeklampsia (%42.5), fetal distres (%26.7), intrauterin gelişme geriliği (%6.7) ve intrauterin ölüm (%6.7) önde gelen nedenler arasında sıralanmaktadır. Spontan prematür doğum ise preterm eylem, preterm spontan membran rüptürü ve servikal yeter-

sizliği içermektedir. Biz bu bölümde spontan preterm eylemden bahsedeceğiz.

Komplike olamayan doğumların %90'ı 30 haftanın üzerinde olmakta ve bu grupta hayatta kalabilme şansı %90'ı aşmaktadır. Buna karşılık tüm neonatal ölümlerin %66'sı 29 haftanın altında gerçekleşmektedir (3). Preterm bebeklerde karşılaşılan başlıca sorunlar içinde, respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, sepsis, patent ductus arteriosus ve prematür retinopatisi yer almaktadır. Artan tıbbi bilgi ve teknik imkanlar sayesinde daha çok sayıda prematür bebek yaşamakta ancak bunun bebeğe, ailesine ve içinde bulunduğu topluma etkileri daha ağır olmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebekler term bebeklere göre daha sık hospitalizasyon, yavaş büyüme ve gelişim, davranış, dikkat ve öğrenme yetileri açısından önemi gelişimsel geriliklere ve sekellere maruz kalmaktadır. Görüldüğü gibi problemin başka bir yönü de sadece prematür bebeklerin doğduktan sonra yaşatılması değil, yaşam boyunca ortaya çıkabilecek kalıcı hasarların engellenebilmesidir ki bu noktada elede edilen başarı çok yüz güldürücü değildir.

Prematürite tanımlaması yapılırken gestasyonel yaştan çok iyi hesaplanması esastır. Tahmini doğum tarihi menstrüel dataya göre hesaplanırken adetlerin 28 günde bir olduğu ve hastanın son adet tarihini net olarak hatırladığı varsayımından hareket edilmektedir. Ancak hastaların %20'sinin son adet tarihini net olarak hatırlamadıkları ve 1/3'ünün de menstrüel düzensizliğe sahip oldukları dikkate alınacak olursa, gestasyonel yaş hesaplanmasında erken dönem ultrasonografinin önemi ortaya çıkmaktadır. Özellikle ilk 12 hafta içinde doğruluk payının daha yüksek olacağı hatırlanırsa tüm hastaların gebelik yaşının ilk trimesterde teyid edilmesi gerekir.

Aşağıdaki tabloda (Tablo 1) farklı ülkelerdeki tekil gebeliklerde spontan preterm doğum insidansı verilmiştir.

Aşağıdaki tabloda (Tablo 2) tek gebeliklerde

Yazışma Adresi: Arda Lembet

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Tablo 1.

Ülke	Yıl	No	Preterm %	Spontan %
Danimarka	1982	51,851	4.5	67
Finlandiya	1981-82	5,318	6.6	64
N. Carolina	1988-89	4,916	7.9	85.8
Fransa	1972	5,423	7.9	92.7
	1981	2,662	5.8	86.5
	1989	15,328	4.0	73.5
İsveç	1978-90	1,115,906	5.5	-
Belçika	1986-87	228,684	4.4	-
A.B.D.	1986-87	7,401,507	9.3	-
Aberdeen	1990-94	32,568	5.9	-

anneninin doğum yerine göre preterm doğum insidansı verilmiştir.

Çok düşük ağırlıklı bebeklerde perinatal ve neonatal tanımlayıcı parametreler aşağıda gösterilmiştir.

Risk faktörleri:

Preterm doğum için risk faktörleri arasında demografik karakteristikler, davranışsal faktörler ve obstetrik hikaye yer almaktadır. Demografik özellikler arasında siyah ırk (RR=3.3), maternal yaşı 17'den küçük veya 35'den büyük olması (RR=1.47-1.95), düşük sosyoekonomik durum (RR=1.83-2.65) ve düşük gebelik öncesi ağırlık sayılabilir (2). Daha önceki gebeliğin spontan preterm doğum olarak sonuçlanması ve hatta preterm membran rüptürü ile beraber olması mevcut gebelikte riski daha da artırmaktadır (6-8 kat). Preterm doğum riskini artıran başka bir faktör de sigara kullanımı ve vajinal kanamadır. Sigara içen gebelerde plasenta previa, dekolman ve PPRM gibi preterm eylemin

tüm prekürsörlerinde bir artış gözlenmektedir. Sigara preterm doğum neden sonuç ilişkisine bağlı ise, aktif girişim ile sonuçta bir düzelme beklenebilir. Ancak bu konuda yapılan metaanalizlerde sigara içiminde orta derece bir azalma, hafif bir doğum kilosu artışına karşın preterm doğumda bir azalma gözlenmemiştir. (5) Fiziksel stresi yoğun işlerin preterm doğuma yol açıcı etkileri tartışılmakla beraber, haftada 40 saatin üzerinde ayakta durulan işlerde riskin arttığı gösterilmiştir (6) 1996'da NIH Maternal fetal Medicine Network'un yaptığı "Preterm Prediction Study" klinik riskleri tahmin, çalışmasında siyah ırk, düşük sosyoekonomik durum, iş koşulları ve kontraksiyonların olması hastaneye yatan, serviksi 2 cm altındaki nullipar hastalar için risk faktörleri olarak anlamlı bulunmuş, buna karşın multipar hastalarda; 1. veya 2. trimester'deki vajinal kanama, önceki doğumun spontan prematür doğum olması risk faktörü olarak anlam kazanmıştır. Bu çalışmada body mass indeksi (BMI)'nin <19.8 olması ve bishop skoru her iki grup için de anlamlı bulunmuştur (7). Çevre stresinin preterm doğum üzerine etkisi henüz kanıtlanmamakla beraber Danimarka ve İngiltere çalışmalarında doğum ağırlığında azalmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (8). Beslenme ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki kurulsa da, beslenmenin iyileştirilmesi ile preterm doğumun azalması arasında henüz bir ilişki gösterilmemiştir. Bir önemli faktör de iki gebelik arasındaki zaman aralığıdır. Gebelikler arasındaki kısa zaman aralığı doğum ağırlığını azaltsa da preterm doğum insidansını artırmaması şart değildir. Multi-variate analiz sonu-

Tablo 2.

Annenin Doğduğu Ülke	Gebelik haftası				
	20-27 N 1/1000	28-31 N 1/1000	32-36 N 1/1000	20-36 N 1/1000	Total doğum (N)
Avustralya	4.9	5.7	44.0	54.7	233,432
Yeni Zelanda	5.3	5.9	45.5	56.7	4,707
UK	4.8	5.9	43.8	53.5	17,004
Almanya	7.1	4.7	54.2	66.0	1,273
Yunanistan	6.7	6.3	47.0	60.0	2,998
İtalya	4.7	5.7	43.2	53.6	4,232
Malta	4.0	3.4	44.3	51.7	1,761
Polonya	17.1*	8.1	52.3	77.6*	1,109
Yugoslavya	5.8	7.4	51.8	65.0	4,617
Hindistan	15.0*	6.9	58.3	80.3*	1,595
Lübnan	4.5	4.2	45.4	54.0	3,350
Malezya	5.5	6.4	48.1	45.5	2,017
Filipinler	3.8	7.9	60.9	72.5	2,661
Sri Lanka	2.2	6.6	51.6	60.5	1,356
Türkiye	5.9	7.8	52.7	66.4	2,561
Vietnam	4.4	5.7	53.3	63.4	2,561

Tablo 3.

	Doğum ağırlığı		P
	< 750 g (N = 68)	750 - 1499 g (N = 65)	
Perinatal faktörler			
Başka hastaneden transfer	26 (% 38)	17 (%26)	0.136
Sezaryen	18 (% 26)	26 (%40)	0.110
SGA	30 (% 44)	9 (%14)	<0.001
Prematüritenin neonatal komplikasyonları			
Respiratuar distres	65 (% 96)	45 (%69)	<0.001
Serum bilirubin			
Total	8.5±3	8.8±2	0.592
>10 mg/dl	23 (% 34)	26 (%40)	0.460
Prematüre apnesi	60 (% 88)	48 (%74)	0.034
Nekrotizan enterokolit	6 (% 9)	5 (%8)	0.793
Patent duktus arteriosus	33 (% 49)	19 (%29)	0.023
Septisemi	30 (% 45)	15 (%23)	0.009
Serebral ultrasonografi			
Normal	32 (% 47)	38 (%67)	0.027
Grade 1 - 2	16 (% 24)	7 (%12)	0.106
Grade 3 - 4	13 (% 19)	11 (%19)	0.980
Ventriküler dilatasyon	7 (% 10)	1 (%2)	0.052
Kronik hastalık belirtileri			
Oksijen gereksinimi (gün)	81±81	24±48	<0.001
Mekanik ventilasyon (gün)	45±43	11±20	<0.001
Oksijen gereksinimi (36. haftada)	29 (43)	7 (11)	<0.001
Hastanede kalış (gün)	128±72	61±47	<0.001

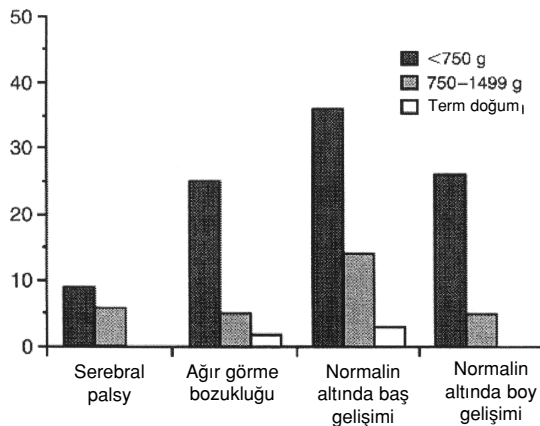
Hack M et al. School-Age Outcomes in Children with Birth Weights under 750 g. (4)

cunda preterm doğumun doğum ile son adet zamanı arasındaki sürenin ancak 3 ayın altında olduğu durumlarda arttığını göstermiştir (9). Alkol, kahve ve madde bağımlılığı da göz ardı edilmemesi gereken faktörlerdendir.

Obstetrik hikayede anlamlılık kazanan önceki preterm doğuma ait veriler içeren Tablo 4 aşağıda sunulmuştur.

Tablo 5'de subnormal fonksiyon gösteren çocukların %'si gösterilmiştir.

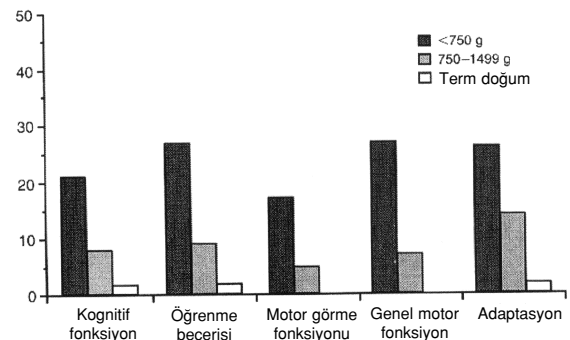
Tablo 4.



Düşük isterse istemli gebelik tahliyesi şeklinde olsun isterse de spontan, ileriki spontan preterm doğum ile yakın ilişkisi vardır. Ancak sosyal ve demografik öğelerin etkisi ve gebelik tahliyesi işleminin yasal sınırlar ve travma açısından değerlendirilmesi tekileyici parametreler arasındadır. İndeks gebelikte doğum 28 haftanın altında olduğu vakalarda evvelki gebeliklerin etkisi daha bariz olarak ortaya çıkmaktadır. Gebelik sonlandırmalarının sayısı arttıkça risk daha da artmaktadır.

Aşağıdaki tabloda bu etki gösterilmiştir.

Tablo 5.



Hack et al (4)

Tablo 6.

1. Doğum	2. Doğum	Sonraki doğum preterm (%)	Relatif risk
Preterm değil		4.4	1.0
Preterm		17.2	3.9
Preterm değil	Preterm değil	2.6	0.6
Preterm	Preterm değil	5.7	1.3
Preterm değil	Preterm	11.1	2.5
Preterm	Preterm	28.4	6.5

Bakkateig ve Hoffman (10)

İndeks gebeliğe bağlı bazı faktörler de preterm doğum riskini artırır. Bunlar uterin ve servikal faktörler, multipl gebelikler, asiste reproduktif teknoloji, antenatal bakım, erkek fetus ve enfeksiyon olarak sayılabilir.

Uterin anomaliler başlıca müllerian anaomaliler olmak üzere servikal faktör veya bariyeri bozdukları için preterm doğum insidansında artışa neden olurlar. Ayrıca yine bu grupta plasental implantasyon ve ayrılma bozuklukları da preterm eyleme neden olan patolojiler arasındadır.

Multipl gebelikler özellikle son yıllarda ART programları sonrası artış göstermiş olup prematüritede önemli etkiye sahiptirler. Bir önemli nokta da bu grupta ikiz ve üçüzlerde monozigotik ikizliğin spontan gebe kalan gruba göre daha yüksek olmasıdır (ikizlerin %13'ü, üçüzlerin %22'si).

ART gebelikleri fetus sayısı açısından eşleştirilmiş spontan gebelik grubuyla karşılaştırılırsa, IVF-GIFT sonrası spontan preterm doğumun daha sık olduğu görülmektedir. Bunun başlıca nedeni olarak da bu grupta salgılanan relaksin hormonunun daha fazla olması gösterilmektedir. (11)

Antenatal bakımın mevcudiyeti, geç antenatal bakım, sosyoekonomik durumun etkisiyle de riski artıran nedenlerdendir. Fetal seks de preterm doğumda etkisi saptanmıştır. Özellikle erkek fetusların kızlara göre daha sık oranda 32-36 hafta intervalinde doğdukları gösterilmiştir. Bu etki PPRM ve enfeksiyon parametrelerinden bağımsızdır. Ancak erkek bebeklerin erken doğmalarına karşın 2000-2500 gram aralığında doğma insidansları kızlara göre daha düşüktür (12)

Tablo 7.

	Relatif risk		Relatif risk
1 Spontan abortus	1.66	1 Gebelik terminasyonu	1.55
2 Spontan abortus	2.94	2 Gebelik terminasyonu	2.46
3 Spontan abortus	5.89	3 Gebelik terminasyonu	5.58

Perinatal data Collection Unit, health Department, Victoria, Australia

PRETERM EYLEM VE DOĞUMDA GENETİK YATKINLIK

Preterm doğumda henüz genetik çalışmalar sonuç vermemiştir. Ancak neonatal bakımdaki gelişmeler sayesinde kendileri prematür doğan anneler artık reproduktif çağlarına girmiş olup, data toplanması ve analizler için elverişli hale gelmiştir. Preterm doğumun genetik predispozisyon ile ilgisini gösteren çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlardan biri daha evvelden anlatıldığı üzere önceki doğumu preterm olanlarda bu insidansın artması ve en yakın doğumun preterm olmamasının riski azaltmasıdır. İkincisi de tek gen bozukluklarında doğum başlangıç zamanının farklı zamanlama göstermesidir (13). Üçüncü olarak da etnik grup ve ırksal farklılığın preterm doğumda etkili olması gerçeğidir. Preterm doğan anne bebeklerinin preterm doğması ve riskin azalan gebelik haftasıyla artması gösterilmiştir. Preterm doğumun genetik yönlü çalışmaları yapılırken bunun heterojen bir hastalık olup farklı zaman ve ciddiyette ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda preterm doğumun tek gen hastalığından ziyade genler arası ve genlerle çevre arasındaki etkileşme sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir. Kompleks genetik geçişli bu hastalıkta inkomplet penetrans ve variabl ekspressivite göz önünde bulundurulmalıdır. Şimdiye dek maternal genler araştırıldığı için paternal ve fetal çalışmalara fazla öncelik verilmemiştir. Ancak bu hastalığın etyopatolojisinin anlaşılmasında maternal -fetal etkileşme sahasındaki erken gelişim dönemindeki gen ekspresyonu önem kazanmaktadır. Kollajen sentezindeki defektif genler sonrasında PPRM, oksitosini kodlayan genlerdeki patolojiden dolayı da preterm eylem ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz bir patolojiye genetik predispozisyon sonrası, aşırı bir immun hiper responsiviteden dolayı artmış bir sitokin (TNF-alfa ve IL-1) cevabı oluşabilir (14). Bu aşırı cevap verecek hastalarda grup B streptokok ve bakteriyel vajinozis ile vajinal kolonizasyon böyle bir kaskadı başlatabilir. Başlıca bu çerçevede rol alan sitokinler arasında TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-10 yer almaktadır. Bu proinflatuar genlerin salınımı genetik kontrol altındadır. Bahsedilen genler klonlanıp sekanslandırılmışlardır. Başta TNF-alfa promotor bölgesindeki mutasyonlarda preterm doğuma yol açma açısından anlamlı fark bulunmasa da, medikal endike preterm doğum ve enfeksiyöz etiyoloji açısından ayrılıp ayrıca değerlendirildikten sonra TNF-alfa promotor bölgesindeki fonksiyonel mutasyonların enfeksiyon kökenli preterm doğumlarda etkili olabileceği gösterilmiştir (15).

PRETERM EYLEM VE DOĞUMDA ENFEKSİYONUN YERİ

Preterm eylem ve doğumda enfeksiyonun rol aldığı artık klasikleşmiş bilgilerdendir. Bundan başka

enfeksiyonun periventriküler lökomalazi, bronkopulmoner displazi ve serebral palsy'de de önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Aşağıda enfeksiyonun preterm eyleme yol açtığına dair kanıtlar gösterilmiştir.

Hayvanlara bakteri veya yan ürünlerinin verilmesi düşüğe veya eyleme sebep olmaktadır. Sistemik maternal enfeksiyonlar doğumun başlamasına neden olurlar. İntrauterin enfeksiyon preterm eylem ve doğuma eşlik eder. Yakın geçmişte peridontal enfeksiyonun da preterm doğum için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16). Tedavi edilen maternal sistemik enfeksiyonlarda preterm doğum oranı azalsa da (piyelonefrit, tifo gibi) bazı durumlarda (pnömoni) bu risk tedavi ile de azalmamaktadır. İntraamniyotik enfeksiyon varlığı en ideal olarak amniyosentez ile alınan amniyon mayinin kültürü ile saptanabilmektedir. Ancak intraamniyotik enfeksiyonun çoğu vakada klinik semptom vermeyebileceği unutulmamalıdır (17). Preterm eylem ve intakt membranları olan hastalarda klinik koryoamniyonit gelişme oranı %12.5'dir (18). Ancak koryoamniyotik membranların kültür pozitifliğinin saptanması vajinal kontaminasyon sonrası yanlış pozitif sonuç verebilmektedir.

İntraamniyotik enfeksiyon yolları: Başlıca intraamniyotik enfeksiyon yolları aşağıda sıralanmıştır.

- a) Vajina veya serviksten assendan olarak.
- b) Plasentadan hematojen yolla,
- c) Peritoneal kaviteden fallop tüpleri yoluyla retrograd olarak,
- d) İnvazif prosedürler sırasında (amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme)

İntramanıyotik enfeksiyonun en sık ortaya çıkış yolu assendan yoldur. Bu yöndeki görüşler aşağıda sunulmuştur. Histolojik koryoamniyonit membran rüptür yerinde diğer lokalizasyonlara göre daha ciddi ve sık olarak gözlemlenir (19). Konjenital pnömoni vakalarının tamamında koryonik membran enflamasyonu mevcuttur. Neonatal konjenital enfeksiyonlar incelenecek olursa bulunan bakterilerin alt genital yolunkilerle benzerlik gösterdiği görülmektedir. İkiz gebeliklerde histolojik koryoamniyonit ilk doğan ikiz eşinde ikinciye göre daha fazladır. İki amniyotik kavitede de enfeksiyon olduğu vakalarda inokulum miktarı ilk ikiz eşinde daha fazla bulunmuştur (20).

İntraamniyotik enfeksiyonda sırasıyla, fakültatif mikropların aşırı üremesi, intraamniyotik kaviyeye ulaşıldıktan sonra desidua-koryonda lokal bir enfeksiyon oluşumu sonrasında ya amnionit ya da koryovaskulit oluşumu gözlenir. İntraamniyotik enfeksiyon için membran rüptürü bir ön şart değildir, zira bazı mikroorganizmalar intakt membranları da geçebilirler. Membran rüptürü olmayıp preterm eylemde olan hastalarda amniyon mayiinde en çok üretilen mikroorganizmalar arasında ureap-

lazma, mikoplazma ve fuzobakterium gelmektedir. Polimikrobial etkilenme önemli olup vakaların çoğunda gözlenmektedir. Konjenital klamidya pnömonisi saptanması sonucu chlamidya'nın assendan enfeksiyondaki rolü ortaya çıkmıştır. Ancak bu ajanı konvansiyonel yöntemlerle saptamak zor olup PCR sekansları ile tanı koymak mümkün olabilmektedir. İntakt membranlı preterm eylemde pozitif amniyotik kültür oranı %12.8 olup, bu grup hastalarda klinik koryoamniyonit gelişme insidansı %37.5, tokolize dirençli olması %85 ve spontan membran rüptür olma riski de %40'dır. Gebelik yaşı küçüldükçe enfeksiyon oranı da artmaktadır. Erken membran rüptüründe pozitif amniyon kültür oranı %32.4 iken klinik koryoamniyonit oranı %29.7'dir (21). Ancak oligohidroamnioslu vakalarda teknik olarak amniyosentez yapılma güçlüğü nedeniyle tam rakamları saptamak güçtür. İkiz gebeliklerde preterm eylem nedeni, uterusun aşırı gerilmesi sonucu doğum eylemini tetikleyen mekanizmaların devreye girmesi olarak söylenebilir. Bir başka yönü de prematür servikal kısalma ve açılma nedeniyle assendan enfeksiyona eğilimin artmasıdır. Ancak preterm eylemle gelip preterm doğuran ikizlerde amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyon oranı %11.9 olmasına karşın, bu oran preterm eylemle gelip preterm bebek doğuran tek gebeliklerde %21.6'dır (20).

Assendan intraamniyotik enfeksiyonun en önemli sonucu; oluşan fetal enfeksiyondur. Konjenital sepsiste mortalite %25-90 arasındadır. Pozitif amniyon kültürü olan hastaların %33'ünde fetal bakteriyemi saptanmıştır (22). Preterm doğumda histolojik koryoamniyonitin de rolü vardır. Placentada histolojik koryoamniyonit saptanan vakaların %72'sinde koryonik alandan bakteri elde edilebilmiştir (23). Preterm intakt membranlı hastalarda endometrit oranı da term intakt membranlı hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bu da postpartum enfeksiyon ile preterm doğum arasındaki ilişkiyi göstermektedir (24). Termdeki bebeklerde binde 0.4 olan neonatal sepsis riski preterm bebeklerde binde 4.3 olarak gözlenmektedir. Doğum ağırlığı düştükçe sepsis oranı da artmaktadır. Geleneksel olarak preterm bebeklerin enfeksiyona daha az dirençli olduğu düşüncesi, belki de sepsis vakalarının yarısından fazlasının doğumdan sonraki ilk 48 saatte olması ve preterm bebeklerde intraamniyotik enfeksiyonun daha fazla olması gerçeği gölgesinde kalmak üzeridir. Bu bulgular PROM'lu bebeklerdeki antenatal kan örnekleme sonuçları ile korelasyon göstermektedir.

Patofizyoloji

Preterm doğumun 1/3'ünden PPRM sorumlu tutulmaktadır. PPRM mekanizması tam olarak anlaşılmassa da proteazlar sonucu oluşan membran

zayıflaması ve takiben oluşan rüptür sorumlu tutulmaktadır. Önceleri bakteriyel proteazlar suçlansa da yapılan in vivo çalışmalarda bu etki net olarak gösterilememiştir. Son yıllarda memeli hücrelerinden salgılanan matriks metalloproteinazların (MMP) doğum eyleminde, membran rüptüründe ve enfeksiyona karşı konakçı cevabında önemli rol oynadıkları saptanmıştır. İn vitro fetal membranların gerildiği durumlarda MMP-1 ve interleukin aktivitesinde artış saptanmıştır. Termdeki spontan membran rüptürü saptanan hastalarda MMP-1 düzeyleri normal saptanırken, preterm spontan membran rüptüründe bu daha yüksek bulunmuştur. Metalloproteinazların değişik formları farklı durumlarda selektif olarak etki göstermektedir. Amniotik kavitenin mikrobiyal invazyonunda duruma PPRM da eşlik ediyorsa MMP lar daha ciddi artış gösterirler. Bu aslında beklenen bir bulgudur; zira interleukin-1 ve tumor nekroz faktör alfa MMP-1 genini up-regüle ederler. Enfeksiyon varlığında mikroorganizmalar yanında vücuttaki defans mekanizmaları da (sitokinler) MMP-1 oluşum ve aktivitesini artırırlar (25).

Preterm eylem ve PPRM durumlarında perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran durumlardan biri de fetal inflamatuvar cevaptır. Bu durum sistemik fetal inflamasyonun multipl organ hasarı ve septik şok olarak yansmasıyla ortaya çıkan geniş spektrumlu multisistem bir hastalıktır. Bakteriyel endotoksinler, virus ve immun komplekslere karşı cevapta TNF-alfa rol oynar. Bu sitokin amniyotik hücre proliferasyonunu inhibe edip, prostaglandin biosentezine, ekstrasellüler matriksi degrade eden enzimlerin artışına ve programlanmış hücre ölümüne sebep olmaktadır. Amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonunda fetal plazma TNF reseptörlerinde fark olmaması aslında bunun enfeksiyona sekonder değil fetal inflamatuvar cevaba bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Preterm membran rüptürü ve doğum eylemine giren vakalarda fetal plazma emilebilir TNF-R1 miktarındaki artış ve neonatal morbidite arasında bir bağlantı bulunmamıştır (26).

Gebelikte laktoferrin

Bazı hastalarda neden intrauterin assendan enfeksiyonun gelişip bazılarında gelişmediği önemli bir noktadır. Servikal mukus ve amniyotik mayinin antibakteriyel özelliği intraamniyotik enfeksiyon patogenezinde henüz kesinleşmemiştir. Laktoferrinler servikal mukus ve amniyon mayiinde bulunan antimikrobial ve defansif protein-peptit yapısındaki maddelerdendir. Laktoferrin demir bağlayan bir protein olup nötrofil granüllerin içinde depolanır. Konsantrasyonu ilerleyen gebelik yaşı ve enfeksiyonla birlikte preterm, term ve PPRM vakalarında önemli artış göstermektedir (27). Ancak

intraamniyotik enfeksiyon ve inflamasyon yokluğunda artan intraamniyotik laktoferrin kaynağını araştırmak gerekir. Bu durumda fetal orijinin de düşünülmesi ve araştırılması gerekmektedir.

İnterleukin 1

İnterleukin-1 normal doğum, preterm eylem ve intraamniyotik enfeksiyonda önemli rol oynayan bir sitokin prototipidir. Uterin kavitedeki prostoglandin reseptörlerinin indüklenmesini sağlar. İnsan myometrial hücrelerinin IL-1 ve TNF ile stimülasyonu sonucu indüklenebilir Cox-2 ve fosfolipaz A2 aktivasyonu sonrasında önemli miktarda prostasiklin ve PGE2 oluşmaktadır. Bu mekanizma çerçevesinde Cox1 ve Cox2 genleri fonksiyon gösterirler (26).

Perinatal epidemiyolojik araştırmaların kötü gebelik sonuçları açısından en önemli bulgularından birini geniş sosyoekonomik farklılıklar oluşturur. Bu gruplarda preterm doğum açısından en yüksek riski, bakteriyel vaginosis oluşturur. Normal popülasyonda %10-15 olan insidans STD kliniklerinde %64'lere kadar çıkabilir (28). Bakteriyel vaginosisli olgularda preterm doğumun relativ riski 1.5-2.5 arası değişmektedir. Bazı gruplarda ise RR 6.5'a kadar yükselebilir (29). Bu kanıt erken preterm doğumlarda özellikle 32. gebelik haftasının altındaki vakalarda ve üst genital yol enfeksiyon veya enflamasyonu olanlarda daha belirginleşir. Erken preterm doğumun göstergeçlerinden biri olan serviko-vajinal fibronektin belirtilen enflamasyonu göstermede etkilidir. Randomize yapılan çalışmalar karışık sonuçlar verse de yakın zamanda NIH tarafından yürütülen bir araştırmada preterm doğumun azaltılmasında metronidazol kullanımının yararlı bir etkisi gösterilememiştir (30).

Sosyoekonomik statü açısından prenatal bakımın intensitesinin araştırıldığı randomize çalışmalarda pozitif sonuç alınamamıştır (31). Psikolojik stres yönünden yapılan çalışmalarda ara mekanizmaların kortizolun pozitif feedback'i ile artan plental CRH sekresyonu ve bunun oksitosin reseptörleri (prostaglandinler) veya fetal kortizol veya androjen kaynaklı estriol senteziyle uterusu kontraktiletiyi stimule ettiği düşünülmektedir (32). Sosyoekonomik duruma bağlı etiopatolojide iki hipotez ortaya atılabilir. Bunlardan birincisi metilen tetrahidrofolat reduktaz gen mutasyonu olan hastalarda folik asidin de az alınımıyla oluşan hiperhomosteini ve buna eşlik eden desidual vaskulopati ve preterm doğum yoludur. Diğer yol ise akut ve kronik stres faktörleri sonucu oluşan CRH artışı ve yine sosyal durumu kötü hastalarda gelişen bakteriyel vaginosis, koryoamniyonit ve preterm doğum yoludur (33).

Görüldüğü gibi preterm eylem ve doğum multifaktöriyel bir durum olup bu olayı tahmindeki ve

tedavideki yaklaşımlar, genetik yatkınlık, sosyo-ekonomik durum, stres, enfeksiyon ve diğer mekanik nedenleri içine alan kompleks bir yorumu içermelidir.

KAYNAKLAR

- Howse JL. Foreword: march of Dimes commitment to solving the problem of prematurity. *Paed Perinat Epidemiol* 2001;15:1-2
- ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Number 31, October 2001
- Geary M, Lamont RF. Prediction of preterm birth. Elder GM, Romero R, Lamont RF (eds) in *Preterm Labor*, 1997, Churchill Livingstone NYC, NY, pp 51-65
- Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Eng J Med* 1994;331:753
- Lumley J. Strategies for reducing smoking in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Database*, 1995
- Luke B, Mamelle 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;173:849-62
- Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-95
- Hedegaard TB, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological disorder in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 1993;307:234-9
- Lang JM, Lieberman E, Ryan KJ et al. Interpregnancy interval and risks of preterm labor. *Am J Epidemiol* 1990;122:304-9
- Bakketeig LS, Hoffman HJ. Epidemiology of preterm birth. In Elder MG, Hendricks CH, (eds) *Preterm Labour*. Butterworth's International Medical reviews, London, 1981, p.17
- Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, et al: Elevated first trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and premature delivery. *Obstet Gynecol* 1993;82:821
- McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol*. 1992; 9:43
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hawkins GDV, et al. (eds) *Parturition*. In: Williams Obstetrics 20th edn. Stamford CT: Appleton & Lange, 1997;pp. 261-317
- Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery : a genetic predisposition. *Paed Perinat Epidemiol* 2001;15:57-62
- Dizon-Townson DS, Kinney S, Lu J, Ward K. A promoter mutation in tumor necrosis factor -alpha a possible association with intraamniotic infection and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(Suppl):S97
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113
- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:553-84
- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalance, microbiology, and clinical significance of intra-amniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:817
- Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paed Perinat Epidemiology* 2001;15:41-56
- Romero R, Shamma F, Avila C, Jimenez C, Callahan R, Norez J, et al. Infection and labor. VI. Prevalance, microbiology, and clinical significance of intra-amniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:757-61
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eskenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-7
- Carroll SG, Papaioannou S, Ntumaah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:54
- Aquino TI, Zhan J, Kraus FT, Knefel R, Taff T. Subchorionic fibrin cultures for bacteriologic study of the placenta. *Am J Clin Pathol* 1984;81:482-6
- Daikoku NH, Kaltreider NF, Khouzami A, Spencer M, Johnson JW. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor. Maternal endometritis risks. *Obstet Gynecol* 1982;59:13-20
- Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Gomez Rseubert. Matrilysin matrix metalloproteinase 7 in parturition, premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1545-53
- National Institute of Child Health and Human Development. Perinatal Research Branch. Annual report, 2000.
- Pacora P, Maymon E, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, Yoon BH, Romero RR. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:904
- Hallen A, Pahlson C, Forsum U. Bacterial vaginosis in women attending STD clinic: diagnostic criteria and prevalence of mobiluncus spp. *Genitourin Med* 1987;63:386
- Chaim W, Mazor M, Lieberman JR. The relationship between bacterial vaginosis and preterm birth: a review. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259:51-8
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with bacterial vaginosis. *N Eng J Med* 2000;342:534-40
- Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. Multicenter randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:352
- Kramer MS, Goulet L, Lyndon J, Seguin L, McNamara N et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paed Perinat Epidemiol* 2001; 15:104-23
- Lockwood CJ. Stress associated preterm delivery : the role of corticotropin releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S264-6