



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM EYLEM TANISI KONULAN HASTALARDA MATERNAL PLAZMA KİSSPEPTİN SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Dr. Büşra Soner

İSTANBUL-2023

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM EYLEM TANISI KONULAN HASTALARDA MATERNAL PLAZMA KİSSPEPTİN SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Dr. Büşra Soner

Danışman: Doç. Dr. Berna Aslan Çetin

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, hekim olmanın inceliklerini öğrendiğim başta klinik eğitim sorumlusu hocam Doç. Dr. İbrahim Polat olmak üzere saygıdeğer hocalarım Doç.Dr.Nilüfer Çetinkaya Kocadal, Prof..Dr.İsmet Alkış, Doç.Dr.İlkbal Temel Yüksel, Doç.Dr. Burak Yücel, Doç.Dr.Barış Kaya, Prof. Dr. Banu Dane, Doç.Dr.Hakan Erenel ‘e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve cerrahi becerisini örnek aldığım değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Berna Aslan Çetin’e

Medipol Mega Üniversite Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde meslekteki ilk adımlarımı atmamı sağlayan başta Prof. Dr. İsa Aykut Özdemir olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince katkı sağlayan tüm uzman abilerime ve ablalarıma,

Arkadaşlıkları ile hep yanımda olan birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve değerli hissettiren annem, babam, ablam ve abime

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Büşra SONER

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI i

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

ÖZET vi

ABSTRACT viii

TABLO LİSTESİ x

ŞEKİL LİSTESİ xi

KISALTMALAR LİSTESİ xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

1.1.Tanım ve Tarihçe 2

1.2.Epidemiyoloji 3

1.3.Preterm Doğumla İlişkili Morbidite ve Mortalite 3

1.4.Patofizyoloji 3

1.4.1.Uterin Gerilme 4

1.4.2.Maternal Fetal Stres 4

1.4.3.Servikal Yetmezlik 4

1.4.4.Enfeksiyon 5

1.4.5.Gebelik ile İlgili Durumlar 6

1.4.6.Yaşam Tarzı ile İlişkili Durumlar 6

1.4.7.Preterm Doğum Öyküsü 6

1.5.Risk Faktörleri 7

1.6.Tanı 7

1.6.1.Servikal Uzunluk Ölçümü 8

1.6.2.Seyyar Uterin Moniterizasyon 8

1.6.3.Fetal Fibronektin **8**

1.7.KİSSPEPTİN **9**

2. GEREÇ VE YÖNTEM **11**

2.1. İstatiksel Yöntem **12**

3. BULGULAR **13**

4. TARTIŞMA **19**

5. SONUÇ **22**

6. KAYNAKLAR **23**

7. ÖZGEÇMİŞ **27**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı preterm doğum yapan ve miadında doğum yapan hastalarda maternal kanda Kisspeptin seviyelerini ve preterm doğum üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka kontrol çalışması olarak 15 Aralık 2022-15 Haziran 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde preterm eylem tanısı konulan 18-35 yaş arası hastalarda gerçekleştirildi. Kontrol grubu Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi gebe polikliniğine başvuran 28.-34. gebelik haftaları arasında yaş, gravida, parite, VKİ uygun hastalar arasından seçildi.
Çalışmadan dışlanma kriteri olarak; gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, fetal gelişim geriliği, vücut kitle indeksi (VKİ)>40 olması, çoğul gebelik, tanı konulmuş uterin anomali varlığı, preterm membran rüptürü ve koryoamniyonit tanısı konulması alındı. 28-34. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı alan hastalardan herhangi bir tedavi başlamadan kan örnekleri alındı. Benzer gebelik haftasında olan preterm eylem tanısı konulmamış ve dışlanma kriteri bulunmayan gebelerden kontrol grubunu oluşturmak için kan örnekleri alındı. Hastalarda plazma Kisspeptin seviyeleri incelendi.

Bulgular: Preterm doğum yapan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında anne yaşı, VKİ, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, gravida, parite, abortus, ektopik gebelik, gebelik haftası, preterm doğum öyküsü, eşlik eden ek hastalık varlığı arasında istatiktiksel anlamlı fark tespit edilmedi.
Preterm doğum yapan grupta istatistiksel anlamlı şekilde servikal uzunluk daha kısa, numune alınması ile doğum arasında geçen latent süre daha kısa izlendi. Preterm doğum yapan grubun doğum haftası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde küçüktür.
Kisspeptinin preterm doğum yapan hastalarda doğumu ön görmede cutt off değeri %61,5 senstivite, %50 spesifite ile 222 pg/ml olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız maternal kanda plazma Kisspeptin seviyesinin preterm doğumu öngörmede potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla hastada yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kisspeptin, Preterm eylem, Preterm doğum

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the Kisspeptin levels in maternal blood and its effect on preterm birth in patients who have given birth preterm and delivered in term.

Materials and Methods: A prospective case-control study was conducted between 15 December 2022 and 15 June 2023 in patients aged 18-35 years who were diagnosed with preterm labour in the Department of Obstetrics and Gynecology of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. The control group was selected as age, gravida, parity, BMI appropriate patients between 28.-34th gestational weeks who applied to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital pregnancy outpatient clinic.

Exclusion criteria were pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, fetal growth retardation, BMI>40, multiple pregnancy, presence of diagnosed uterine anomaly, preterm rupture of membranes and chorioamnionitis. Blood samples were taken from patients diagnosed with preterm labour between 28-34 weeks of gestation before any treatment was started. Blood samples were collected from pregnant women with similar gestational weeks who were not diagnosed with preterm labour and who did not have exclusion criteria to form the control group. Plasma Kisspeptin levels were analysed.

Results: There was no statistically significant difference between the patients with preterm delivery and the control group in terms of maternal age, body mass index (BMI), drug use, smoking, gravida, parity, abortion, ectopic pregnancy, gestational week, history of preterm delivery and presence of comorbidities. In the preterm labour group, cervical length was shorter and the latent period between sampling and delivery was shorter. The week of labour was statistically significantly smaller in the preterm labour group. The cut off value of Kisspeptin for predicting preterm labour in preterm labour patients was 222 pg/ml with 61,5% sensitivity and 50 % specificity and was found to be statistically significant in predicting preterm labour (p=0.04).

Conclusion: Our study shows that maternal blood plasma Kisspeptin level can be used as a potential marker for predicting preterm labour. However, multicentre randomised controlled trials in more patients are needed.

Keywords: Kisspeptin, Preterm labor, Preterm birth

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preterm doğum yapan ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri**……** 13

Tablo 2. Preterm doğum yapan ve kontrol gruplarının obstetrik özellikleri**……..** 14

Tablo3. Preterm doğum yapan ve kontrol gruplarının perinatal özellikleri……...……...……..16

Tablo 4. Kisspeptinin preterm doğumu öngörmesini değerlendiren ROC analizi…16

Tablo 5. Preterm olgularda 7 gün içinde doğum yapan ve daha uzun sürede doğum yapan hastaların demografik ve obstetrik özellikleri……...18

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preterm doğum yapan grup ve kontrol grubunun Kisspeptin düzeylerinin karşlaştırmalı grafiği…….....…...15

Şekil 2. Kisspeptinin preterm doğumu öngörmesini değerlendiren ROC eğrisi ……...……..17

KISALTMALAR LİSTESİ

AUC : Area Under Curve

β-hCG : İnsan koryonik gonodotropin

BMİ : Body Mass İndex

D&C : Dilatasyon ve küretaj

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ELİSA : Enzyme Linked İmmunosorbent Assay

FASTER: First and Second Trimester Evaluation Risk

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

KP : Kisspeptin

KISS1R : Kisspeptin reseptörü

MoM : Multiple of Median

PPROM : Preterm Prematür Membran Rüptürü

RDS : Respiratuar Distres Dendromu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum, tüm gebeliklerin %7-12'sinde karşılaşılan önemli bir neonatal morbidite ve mortalite nedenidir (1). Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin yaklaşık %70' inden, bebek ölümlerinin üçte birinden, çocukluk döneminde görülen uzun süreli nörolojik bozuklukların yaklaşık yarısına yakınından preterm doğum sorumlu tutulmaktadır (2).

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım imkanlarının gelişmesiyle, çok küçük doğum haftasında doğan bebeklerin hayatta kalma oranları artmıştır (3). Ancak bu bebeklerin, miadında doğan bebeklere göre nörolojik ve gelişimsel bozukluklar gibi uzun dönem morbidite oranları çok daha yüksektir (4).

Preterm doğumun sağlık ve ekonomik nedenli etkileri göz önüne preterm doğumu öngörmek için kullanılan testler inanılmaz derecede önemlidir. Ancak preterm doğum riski yüksek gebeyi tahmin etmek için kullanılabilecek yeterli senstivite ve spesifitede tek bir test mevcut değildir. Birçok testin kombinasyonu klinik tahminin iyileştirilmesini sağlayabilir. Bu testler asemptomatik yüksek riskli kadınlarda progesteron veya servikal serklaj gibi müdahaleler yapılabilmesini ve gerekli durumlarda gebenin 3. basamak merkeze transferini sağlayalarak birçok neonatal morbiditenin azaltılmasını sağlayacaktır (3). Son dönemde preterm eylem ve Kisspeptin arasında bir ilişki olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (5,6).

Kisspeptin gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısını düzenleyen hipotalamik bir nöropeptiddir (7). Kisspeptin ; hipotalamus, limbik sistem, gonadlar, pankreas ve karaciğer dahil olmak üzere birçok dokudan salgılanır, hamilelik sırasında ise Kisspeptin plasenta tarafından büyük miktarlarda üretilir (8,9).

Üreme fizyolojisindeki rolünün yanı sıra son yapılan araştırmalar gebelik ve doğum sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı gebeliklerde dolaşımdaki Kisspeptin seviyeleri, gebe olmayan duruma göre birkaç yüz kat daha yüksektir ve artan gebelik haftası ile beraber Kisspeptin seviyeleri yükselmeye devam eder. Üçüncü trimesterde dolaşımdaki Kisspeptin, doğum sonrası hızla düşmeden önce hamile olmayan kadınlara göre yaklaşık 7.000 kat daha yüksek seviyelere ulaşır (10,11).

Bir çalışmada preterm doğumda plasentada KISS-1 mRNA ekspresyonu, miad doğumdaki plasentaya göre daha yüksektir, bu da artan Kisspeptin ekspresyonunun doğum indüksiyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (6). Gebelerde plazma Kisspeptin seviyerini karşılaştıran başka bir çalışmada ise preterm doğum yapan gebelerdeki Kisspeptin seviyesi miadında doğum yapan gebelerden daha yüksek bulunmuştur (5).

Bununla birlikte, üçüncü trimesterde sağlıklı gebelik ve spontan preterm doğum arasında dolaşımdaki Kisspeptin düzeylerinde bir değişiklik bugüne kadar bildirilmemiştir, bu nedenle spontan preterm doğum öncesi ve sırasında Kisspeptin düzeylerinde değişiklik olup olmadığını aydınlatmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (12).

Biz çalışmamızda spontan preterm eylem tanısı konulan 3. trimester gebe hastaların plazma Kisspeptin düzeylerini araştırmayı amaçladık.

1.1. TANIM VE TARİHÇE

Preterm ya da prematür bebek 1976 yılına kadar doğum ağırlığının 2500 gr'ın altında olması olarak tanımlanırdı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) preterm doğumu 37. gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğum olarak tanımlamaktadır. Preterm doğum ve prematürite arasında farklılıklar bulunmaktadır, bu nedenle iki kavramın ayrımı yapılmalıdır. Prematürite doğumda yetersiz organ gelişimini ifade etmektedir. Özellikle akciğerler etkilenir ve bu respiratuar distres sendromu ile sonuçlanabilir.

Preterm doğum, 20. gebelik haftasından sonra olan ve 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumları ifade etmektedir (13). Gebelik haftası 34 0/7 ile 36 6/7 arasında doğan bebeklerin yaşadıkları prematüriteye bağlı mortalite ve morbiditeler göz önünde bulundurularak preterm doğumlar alt gruplara ayrılmıştır; Erken preterm doğum 34 0/7 gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumlar, 34 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasındaki doğumlar ise geç preterm doğum olarak adlandırılmaktadır (14). 34 ile 37. Gebelik haftası arasında gerçekleşen geç preterm doğumlar tüm preterm doğumların yaklaşık %70'ini oluşturur.

Preterm eylemin tanısı servikal açılma, silinme veya her ikisinde değişikliğin eşlik ettiği düzenli uterus kasılmalarının olması veya ilk başvuruda düzenli uterus kasılmaları ve en az 2 cm servikal açılma olmasıdır (15).

1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 2013 yılındaki verilerine göre 2010 yılında dünya genelinde tahminen 14,9 milyon preterm bebek doğdu, ortalama oran %11,1 olmakla birlikte bu oran bazı Avrupa ülkelerinde yaklaşık %5 iken bazı Afrika ülkelerinde %18'e kadar değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2013 yılı verilerine göre Türkiye'de preterm doğum oranı 100 canlı doğumda 12 dir (16).

1.3. PRETERM DOĞUMLA İLİŞKİLİ MORTALİTE VE MORBİDİTE

Orta ve yüksek gelir seviyesindeki ülkelerde çocukluk dönemideki ölümlerin önde gelen nedeni preterm doğumdur (17). Dünyada yıllık 3,1 milyon yenidoğan ölümünün %35'inin nedeninin preterm doğum komplikasyonları olduğu tahmin edilmektedir (18).

Preterm doğan bebeklerin neonatal sağ kalımlarında belirgin gelişmeler meydana gelmiştir. Bu, özellikle 28. haftadan sonra doğan bebeklerde gerçekleşmiştir. Doğum ağırlığı ≥ 1000 gr veya kızlar için 28. hafta ya da erkekler için 30. haftalara ulaştıktan sonra sağ kalım oranları %95'e ulaşır. Ancak bu bebeklerin, miadında doğan bebeklere göre nörolojik ve gelişimsel bozukluklar gibi uzun dönem morbidite oranları çok daha yüksektir (3).

Preterm doğumun mortalite oranlarını arttırmasının yanı sıra öğrenme güçlüğü, serebral palsi, nörogelişimsel işlevler üzerinde olumsuz etkiler, görme bozukluğu, artan kronik hastalık oranları gibi yaşam boyu devam eden etkileri bulunmaktadır (19).

1.4. PATOFİZYOLOJİ

Preterm doğum ile en sık ilişkili durumlar çoğul gebelik, polihidroamnios, enfeksiyon, kanama, plasental enfarkt, erken servikal dilatasyon, servikal yetmezlik,

uterin ve fetal anomalilerdir. Annede görülen ağır enfeksiyoz hastalıklar, otoimmun hastalıklar ve gestasyonel hipertansiyon da preterm doğum riskini arttırır.

Preterm doğumu başlatan farklı mekanizmalar vardır ve bunlar doğum etyolojisi ile bağlantılır. Preterm doğumun başlıca nedenleri uterus geriliminin artması, prematür servikal değişiklikler, fetal sıkıntı ve enfeksiyondur. Tüm bu farklılıklara rağmen hepsinin ortak bir son noktası vardır; serviksin prematür dilatasyonu, efasmanı ve uterin kontraksiyonlardır.

1.4.1. Uterin Gerilme

Preterm doğum riski çoğul gebelikler ve polihidramniozda arttırmaktadır. Prematür olarak artan uterin gerilim ve endokrin aktivite uterus kasılmalarının zamanında değişiklik ve serviksin erken olgunlaşmasını içeren süreci başlatabilir.

1.4.2. Maternal Fetal Stres

Stres bireyin normal fizyolojik ya da psikolojik fonksiyonlarının etkilenmesine yol açan olumsuz koşul olarak tanımlanır. Yapılan bir çalışma kaygı bozuklukları, kronik stres, depresyon gibi psikolojik faktörleri preterm doğumla ilişkilendirmiştir (20).

1.4.3. Servikal Yetmezlik

Servikal Yetmezlik , ilk trimesterden sonra ikinci trimesterde, tipik olarak 24. gebelik haftasından önce kasılmalar olmaksızın ve diğer açıklanmış bir patolojinin yokluğunda (örneğin; kanama, enfeksiyon, membran rüptürü) ağrısız servikal dilatasyon öyküsü ile gebeliğin sonlanmasıdır (21).

İkinci trimesterda ölçülen kısa servikal uzunluk preterm doğum riskinin artışı ile ilişkilidir ancak servikal yetmezlik tanısı için yeterli değildir. Servikal yetmezliğin patofizyolojisi net olarak anlaşılamamakla beraber; servikal konizasyon, eksizyon, loop elektrocerrahi, servikal mekanik dilatasyon, obstetrik laserasyonlar servikal yetmezlik riskini arttırmaktadır (22–25). Ayrıca kollojen ve elastin eksiklikleri, yapısal mülleriyan anomalilerin servikal yetmezlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin hiçbiri profilaktik servikal serklaj endikasyonu değildir (21).

1.4.4. Enfeksiyon

Amniyotik membranın intakt izlendiği preterm doğumların en sık sebebi olan intraamniyotik enfeksiyonlar preterm doğum nedenlerinin yaklaşık %25-%40 ını oluşturmaktadır (26).

Bakteriler intrauterin dokulara; annenin sistemik enfeksiyonun plasental geçişi, fallop tüpleri aracılığı ile peritonal kaviteden retrograd akım, vajina ve serviksten asendan enfeksiyonun uterusa doğru çıkması yollarıyla olmaktadır. Anatomik olarak fetal membran-desidual bileşkenin en alt kısmının servikal kanal ile devam etmesi mikroorganizmalara geçiş yolu sağlar. En sık giriş yolunun asendan yolla gelen mikroorganizmalar ile olduğu düşünülmektedir.

Preterm doğum yapan kadınlarda koryoamnionit gelişme olasılığı dahası bu kadınların çocuklarında Respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit gibi doğum sonrası komplikasyonlar daha sık görülmektedir (27).

Mevcut bir hamilelik sırasında erken doğum riskinde artışa yol açan klinik faktörler arasında genital sistem enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve periodontal hastalık bulunur (28).

Bakteriyel vajinozis ile preterm doğum ilişkisi gösterilmiştir ve erken gebelik haftalarında görülen bakteriyel vajinoziste bu ilişki daha güçlüdür. Bakteriyel vajinozis spontan erken doğum riskini iki kat arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bakteriyel vajinozis tedavisi preterm doğum riskini azaltmamıştır (29).

Gebeliğin erken haftalarında asemptomatik bakteriüri tespit edilip tedavi edilmeyen gebelerde preterm doğum oranının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30,31). Bununla birlikte, 10 çalışmayı kapsayan bir Cochrane incelemesi, asemptomatik üriner enfeksiyonların tedavisi ile erken doğum arasında bir ilişki bulamamıştır (32).

Yapılan çalışmalar periodontal hastalığı bulunan gebelerin preterm doğum riskinin arttığını göstermektedir ancak periodontal hastalık tedavisinin preterm doğum oranını azalttığını gösteren bir kanıt yoktur (33–36).

1.4.5. Gebelik ile İlgili Durumlar

Bir çalışmada yaklaşık 14.000 gebede 6. ile 13. haftalar arasında meydana gelen vajinal kanamanın sonuçlarını bildirmişlerdir. Hem hafif hem de şiddetli kanamalar; preterm eylem, ablasyo plasenta ve 24. haftadan önce gebelik kaybıyla ilişkili bulunmuştur (37).

Fetusun doğumsal defektleri de preterm doğum için risk teşkil etmektedir. First and Second Trimester Evaluation Risk (FASTER) çalışması doğumsal defektleri olan fetüslerde artmış preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riski olduğunu göstermiştir (38).

1.4.6. Yaşam Tarzı ile İlişkili Durumlar

Sosyal ve ekonomik dezavantajlar, daha düşük eğitim düzeyi, dezavantajlı bölgelerde yaşamak ve doğum öncesi bakıma erişim eksikliği daha yüksek erken doğum oranlarıyla ilişkilidir (39).

1.4.7. Preterm Doğum Öyküsü

Preterm doğum için en önemli risk faktörü preterm doğum öyküsünün olmasıdır (40,41). Önceki doğumu preterm olan gebelerde preterm doğumun tekrarlama riski, miadında doğum yapan gebelerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır (42). Önceki preterm doğumu ikiz doğum olan hastalar için bile, sonraki tekil gebelikte preterm doğum riski artar (43,44).

1.4.8. Preterm Doğum ile İlişkili Diğer Faktörler

Dilatasyon ve küretaj (D&C) öyküsü bazı çalışmalarda artan preterm doğum riski ile ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 2 milyon kadını içeren bir metaanaliz dilatasyon ve küretaj öyküsü olan hastalarda preterm doğum riskinin arttığını bildirmiştir (45). Bu ilişkinin mekanizması belirsizdir; intrauterin mikrobiyal kolonizasyon, endometriyal hasar ve diğer konakçı ve çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (46).

1.5. RİSK FAKTÖRLERİ

Erken doğumun en önemli ön görücüsü, preterm doğum veya geç düşük yapmış olmaktır; bunlar tekrarlayan bir erken doğum olasılığının %32'si ile ilişkilidir (47).

Preterm doğumla ilişkili maternal risk faktörleri çok genç veya ileri anne yaşı, düşük ekonomik gelir, maternal kısa boy, C vitamini yetersizliği, maternal obezite, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5'in altında olması, gebelikte yetersiz maternal kilo alımı, sigara, madde kullanımıdır (48,49) . Yapılan bir çalışma kaygı bozuklukları, kronik stres, depresyon gibi psikolojik faktörleri preterm doğumla ilişkilendirmiştir (20). Bu faktörlerin çoğu çalışmalarda istatiktiksel olarak anlamlı olmasına rağmen hiçbir risk faktörünün tek başına preterm doğumla güçlü bir ilişkisi yoktur (50).

Çoğul gebeliklerde preterm doğum oranı tekil gebeliklere göre çok daha yüksektir (51). 2018 yılında yapılan bir çalışmada tekil gebelikler için preterm doğum oranı %8,2 olmasına rağmen, ikiz gebelikler için preterm doğum oranı %60,3, erken preterm doğum (34.gebelik haftasından önceki doğumlar) oranı %19,5 idi. Üçüz gebeliklerde preterm doğum oranı %98,3 olup, %82,6'sı erken preterm dönemde doğmuştur (52).

Gebelikler arasındaki sürenin, 18 aydan daha kısa veya 59 aydan daha uzun olması hem preterm doğum hem de gebelik haftasına göre küçük bebek doğurma riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (53).

1.6. TANI

Preterm eylemin tanısı servikal açılma, silinme veya her ikisinde değişikliğin eşlik ettiği düzenli uterus kasılmalarının olması veya ilk başvuruda düzenli uterus kasılmaları ve en az 2 cm servikal açılma olmasıdır (15).

1.6.1. Servikal Uzunluk Ölçümü

Genel olarak, serviks uzunluğu daha kısa ölçülen hastalarda erken doğum riski daha fazladır. Erken gebelik haftalarında alt uterin segmenti serviksten ayırmak mümkün olmadığı için transvajinal servikal uzunluk ölçümü 16. gebelik haftasından sonra yapılmalıdır.

Preterm doğumu önlemek için klinik kılavuzların yeni bir sistematik incelemesi yüksek riskli kadınlarda, servikal uzunluk taraması için ikinci trimesterde transvajinal ölçülen 25 mm'lik servikal uzunluk genellikle kısa olarak kabul edilmesinde dünya genelinde bir fikir birliği olduğunu göstermiştir. Çünkü bu gestasyonel yaş grubunda 25 mm'lik serviks uzunluğu 10. persentile karşılık gelmektedir ve genel olarak 16 ile 24. gebelik haftaları arasında ölçülür (54,55).

Endovajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü yapılırken mesane boş olmalıdır. Endovajinal prop vajen ön fornikse servikal basınç uygulamadan yerleştirilmelidir. Kaliperler endoservikal kanalda internal ve eksternal os arasındaki ekodens hattın her iki ucuna yerleştirilerek ölçüm yapılır. Üç ölçüm alınmalıdır ve değerlendirmede kısa ölçüm kullanılır (56,57). Gebelik haftası ve serviks uzunluğu ne kadar kısa ise preterm doğum riski o kadar yüksektir. İkinci trimester başlarında saptanan serviks uzunluğundaki kısalmanın 24. gebelik haftasından sonra saptanan servikal kısalmaya göre preterm doğum öngörüsü daha yüksektir (58).

1.6.2. Seyyar Uterin Moniterizasyon

Uterus aktivitesinin evde izlenmesini araştıran çalışmada erken doğum riskini azaltmadığı gösterilmiştir ve kullanımı önerilmemektedir (13,59).

1.6.3. Fetal Fibronektin

Fetal fibronektin fibroblast, endotel, fetal amniyon gibi çeşitli hücrelerde farklı molekül formlarında üretilir. Amniyotik membranı sağlam olan gebelerin servikovajinal sekresyonlarında bulunur. Lockwood ve arkadaşları (1991) yaptığı çalışmada membran rüptürü olmayan hastalarda servikovajinal sıvılardan alınan örneklerde fetal fibronektin saptanmasıyla preterm doğumun öngörülebileceğini bildirmişlerdir (60).

Enzim bağımlı immunosorbent analiz ile ölçüm yapılır ve 50 ng/ml üzerindeki değerleri pozitif kabul edilir. Örnek alınırken kan ile temasından kaçınılmalıdır. Preterm eylem tanısında ve semptomatik gebelerde preterm doğumu öngörmek için fetal fibronektin testi tek başına veya servikal uzunluk ile beraber kullanılabilmektedir (54,61,62).

Preterm doğum semptomları olan kadınlarda fetal fibronektin yokluğunun geç preterm doğum için yüksek negatif prediktif değeri olmasına rağmen, asemptomatik kadınlarda fetal fibronektin varlığının pozitif prediktif değeri düşüktür ve bu nedenle asemptomatik kadınlarda preterm doğumda fetal fibronektin birincil tarama olarak önerilmez (63).

1.7. KİSSPEPTİN

Kisspeptin ilk kez 1996 yılında malign melanom ile ilgili yapılan çalışmada tümör metastaz baskılayıcı olarak tanımlanmıştır (64). Kisspeptin, Kiss-1 geni tarafından ekprese edilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısını düzenleyen hipotalamik bir nöropeptiddir (7). Kisspeptinler KISS-1 geninin peptit ürünlerinden oluşur. KISS-1 geninin ilk proterini 145 aminoaside sahiptir ve daha kısa yapıdaki KP-54, KP10, KP-13 peptit yapılarına ayrışır (65).

Kisspeptin, hipotalamus, limbik sistem, gonadlar, pankreas ve karaciğer dahil olmak üzere birçok dokudan salgılanır, hamilelik sırasında ise Kisspeptin plasenta tarafından büyük miktarlarda üretilir (8,9). Sinsityotrofoblastlar, gebelik boyunca β-insan koryonik gonadotropin (βhCG) gibi diğer plasental peptitlerle birlikte Kisspeptin salgılarlar (66). βhCG seviyeleri ilk trimesterde zirveye ulaşır ve ardından düşer (67). Sağlıklı gebelikte dolaşımdaki Kisspeptin seviyeleri, gebe olmayan duruma göre birkaç yüz kat daha yüksektir ve artan gebelik haftası ile beraber Kisspeptin seviyeleri yükselmeye devam eder (11). Üçüncü trimesterde dolaşımdaki Kisspeptin, doğum sonrası hızla düşmeden önce hamile olmayan kadınlara göre yaklaşık 7.000 kat daha yüksek seviyelere ulaşır (10).

Daha yüksek Kisspeptin seviyeleri artan gebelik haftası ve artan anne yaşıyla, daha düşük Kisspeptin seviyeleri; Afrika-Karayip etnik kökene sahip olmak, sigara

kullanımı, sağlıklı gebeliği olan kadınlar, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişki bulunmuştur. Mevcut kanıtlar, dolaşımdaki Kisspeptin düzeylerinin düşük, ektopik gebelik, fetal gelişme geriliği, gestasyonel diyabetes mellitusta azaldığını, gestasyonel trofoblastik hastalıkta arttığını göstermektedir (12).

Kisspeptin'in gebe sıçanlarda oksitosin nöronal ateşleme hızını artırarak doğumu başlattığı ve dolayısıyla preterm doğumda potansiyel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (68). Bir çalışmada preterm doğumda plasentada KISS-1 mRNA ekspresyonu, miad doğumdaki plasentaya göre daha yüksektir, bu da artan Kisspeptin ekspresyonunun doğum indüksiyonunda yer alabileceğini göstermiştir (6). Gebelikte plazma Kisspeptin seviyerini araştıran bir çalışmada preterm doğum yapan gebelerdeki Kisspeptin seviyesi miadında doğum yapan gebelerden daha yüksek bulunmuştur (5).

Bununla birlikte, üçüncü trimesterde sağlıklı gebelik ve spontan preterm doğum arasında dolaşımdaki Kisspeptin düzeylerinde bir değişiklik bugüne kadar bildirilmemiştir ve bu nedenle spontan preterm doğum öncesi ve sırasında Kisspeptin düzeylerinde değişiklik olup olmadığını aydınlatmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (12).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması olarak 15 Aralık 2022-15 Haziran 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde preterm eylem tanısı konulan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışma hastane Etik Kurulunda onaylandı (No:KAEK/2022.11.369). Çalışmaya katılan tüm gebelerden Helsinki beyannamesine uygun yazılı onam alındı.

Olgularımız 28.-34. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı konularak yatış verilen ve preterm doğum yapan 42 gebe, kontrol grubu 28.-34. gebelik haftaları arasında gebe polikliniğine başvuran yaş, gravida, parite, VKİ, gebelik haftası uygun 42 gebe olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1). 28-34. gebelik haftası arasındaki hastalar
2). Preterm eylem tanısı konulan hastanemizde doğum yapan gebeler
3). 18-35 yaşları aralığında olunması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1). Gebeliğe bağlı hipertansiyon veya preeklampsi
2). Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulmuş olması
3). Fetal gelişim geriliği
4). Maternal morbid obezite
5). Çoğul gebelik
6). Tanı konulmuş uterin anomali varlığı
7). Fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar
8).Preterm eylem tanısı öncesinde erken membran rüptürü veya koryoamniyonit tanısı konulmuş olması olarak belirlendi.

28-34. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı alan hastalardan herhangi bir tedavi başlamadan kan örnekleri alındı. Benzer gebelik haftasında olan preterm eylem tanısı konulmamış ve dışlanma kriteri bulunmayan gebelerden kontrol

grubunu oluşturmak için kan örnekleri alındı. Toplanan kan örnekleri analizlerin yapılacağı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. 2500Xg devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak analizin yapılacağı zamana kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışmada kullanılan Kisspeptin kiti (Katalog no: 201-12-4106 Human Kisspeptin 1(KISS1) ELISA Kit, Sunred, ÇİN) biyokimya laboratuvarında Reader Biotek ELx800 cihazında enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA)' yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan Kisspeptin kiti için tahlil aralığı 5pg/ml→1500pg/ml ve tahlil duyarlılığı 4,776 pg/ml olarak belirlenmiştir. Test çalışma içi <%10, çalışmalar arası <12 varyasyon katsayısına sahiptir.

Çalışma için minimum örneklem genişliği alfa:0.05 Tip 1 hata ve %80 güçle 72 olarak hesaplanmıştır. (G power) (36 hasta her grup için)

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS 26.0) programı kullanılmıştır. Kolmogorov Smirnoff ile dağılıma bakıldı. Normal dağılan verilerin karşılaştırmasında Student t-testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sonuçlar mean±standart deviasyon olarak verildi. Non parametrik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. $p<0,005$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 42 çalışma grubunda 42 kontrol grubunda olmak üzere toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Preterm doğum yapan hastaların (n=42) ve kontrol grubundaki hastaların (n=42) demografik, obstetrik ve perinatal özellikleri karşılaştırıldı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Preterm doğum yapan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında anne yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalık varlığı, sigara kullanımı arasında istatiktiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 1: Preterm doğum yapan ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

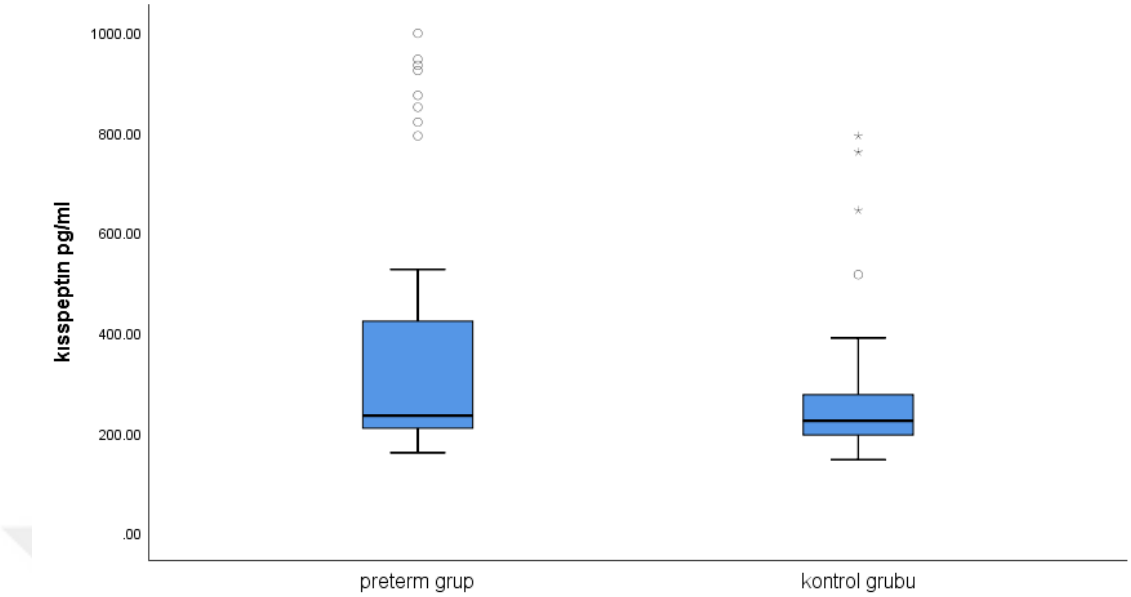
	Preterm grup (n= 42)	**Kontrol Grup (n= 42)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	27,07±5,58	27,83±5,92	0,546
VKİ (kg/m2)	27,55±4,80	28,05±44,53	0,628
Ek hastalık varlığı (n,%)	4 (%9)	4 (%9)	0,970
Sigara (n,%)	5 (%12)	4 (%9,5)	0,720

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Preterm doğum yapan grup ve kontrol grubunun obstetrik özellikleri Tablo 2' de gösterildi. Her iki grup arasında gravida, parite, abortus, ektopik gebelik, gebelik haftası, preterm doğum öyküsü arasında anlamlı fark saptanmadı. Preterm doğum yapan grupta istatistiksel anlamlı şekilde servikal uzunluk daha kısa, numune alınması ile doğum arasında geçen latent süre daha kısa izlendi.

Tablo 2: Preterm doğum yapan ve kontrol grubunun obstetrik özellikleri

	Preterm grup (n= 42)	**Kontrol Grup (n= 42)**	**p değeri**
Gravida (n)	2,48 ±1,41	2,26 ±1,46	0,498
Parite (n)	0,93 ±1,1	0,9 ±1	0,918
Abortus (n)	0,45 ±0,8	0,36 ±0,1	0,570
Ektopik (n)	0,02 ±0,1	0	0,320
Gebelik haftası (hafta)	31,57 ±1,88	31,05 ±1,9	0,218
Servikal uzunluk (mm)	3,67 ±6	38,1 ±3,8	***<0,001***
Preterm doğum öyküsü (n,%)	9 (%21)	3 (%7)	0,610
Doğumla numune toplama arasındaki latent süre (gün)	6,95 ±8,43	49,5 ±13,9	***<0,001***
Kisspeptin (pg/ml)	372,9 ±267	274,42 ±147	***0,040***



Şekil 1: Preterm doğum yapan grup ve kontrol grubunun Kisspeptin düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Preterm doğum yapan grup ile kontrol grubunun perinatal özellikleri Tablo'3'te gösterilmiştir. Preterm doğum yapan grubun doğum haftası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde küçüktür. Her iki grubun doğum yöntemi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 3: Preterm doğum yapan ve kontrol grubunun perinatal özellikleri

	Preterm grup (n= 42)	**Kontrol grubu (n= 42)**	**p değeri**
Doğum haftası (hafta)	32,5 ±2,02	38,26 ±1,06	***<0,001***
Doğum şekli (n,%) - Vajinal doğum - Sezaryen	 29 (%69) 13 (%30,9)	 17 (%40,5) 25 (%59,5)	***0,027***
Sezaryen endikasyonu (n,%) - Geçirilmiş uterin cerrahi - Malprezantasyon - Fetal distres - Dekolman - İlerlemeyen eylem - Makrozomi	 3 (%7) 6 (%14) 2 (%4,5) 2 (%4,5) 0 0	 14 (%33) 3 (%7) 4 (%9) 0 2(%4,5) 2 (%4,5)	

Kisspeptinin preterm doğum riskini belirlemedeki gücü için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. AUC (Area Under Curve) değeri hesaplandı. Bu sonuca göre tablo 4'te gösterildiği üzere AUC değeri; 0,589 olarak belirlendi. ROC analiz sonucunda ortaya çıkan verilerden sensitivite ve spesifite değerlerinin 1'e en yakın olan Kisspeptin değerini cutoff değeri olarak saptadık.

Kisspeptinin preterm doğum yapan hastalarda doğumu ön görmede cut off değerini %61,5 senstivite, %50 spesifite ile 222 pg/ml olarak belirledik.

Tablo 4: Kisspeptinin preterm doğumu öngörmesini değerlendiren ROC analizi

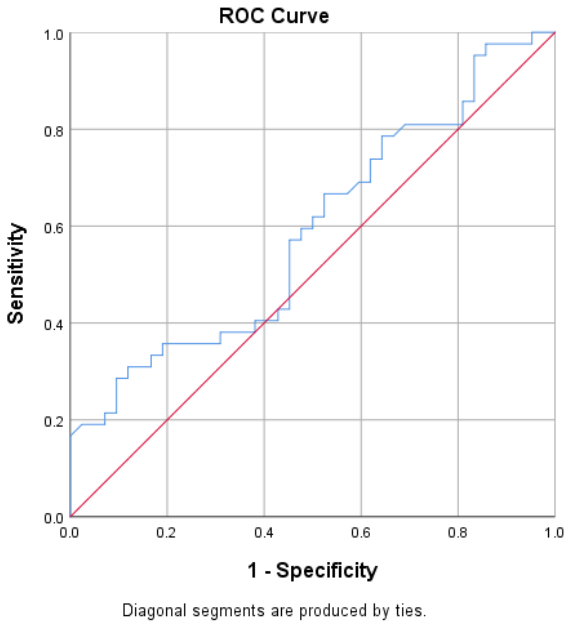
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Kısspeptın pg/ml

			Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Lower Bound	Upper Bound
.589	.062	.159	.467	.712

The test result variable(s): kısspeptın pg/ml has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption b. Null hypothesis: true area = 0.5



Şekil 2: Kisspeptinin preterm doğumu öngörmesini değerlendiren ROC eğrisi analizi

Preterm doğum yapan hastalar, preterm doğum tehdidi tanısı konulduktan sonra 7 gün içinde doğuranlar ve 7 günden daha uzun sürede doğuranlar olarak alt gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, gebelik haftası arasında anlamlı fark saptanmadı. Olgular arasında 7 gün içinde doğum yapan grubun VKİ daha yüksek bulundu. İki grup arasında Kisspeptin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Tablo 5 : Preterm olgularda 7 gün içinde doğum yapan ve daha uzun sürede doğum yapan hastaların demografik ve obstetrik özellikleri

	7 günden uzun sürede doğuranlar (n= 17)	**7 gün içinde doğuranlar (n= 25)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	26,24 ±5,71	27,64 ±5,53	0,430
VKİ (kg/m2)	24,76 ±5,25	29,45 ±3,43	***<0,001***
Gravida (n)	2,29 ±1,26	2,6±1,52	0,499
Parite (n)	0,82 ± 0,80	1 ±1,29	0,620
Gebelik haftası	31,29 ±1,79	31,76 ±1,96	0,439
Servikal uzunluk (mm)	8,18 ±6,56	0,6 ±3,0	**<0,001**
Doğumla numune toplama arasındaki süre (gün)	15,59 ±6,82	1,08 ±1,38	***<0,001***
Doğum Haftası	33,41 ±1,62	31,88 ±2,06	***0,014***
Kisspeptin (pg/ml)	437,77 ±308,72	328,93 ±231,60	0,199

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda preterm eylem tanısı konulan 3. trimester gebelerde maternal kanda plazma Kisspeptin seviyesini benzer gebelik haftasında örnek alınan miadında doğum yapan hastalarla kıyasladık ve anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptadık.

Preterm doğumun etkileri göz önüne alındığında preterm doğumu öngörmek için kullanılan testler büyük önem taşır. Ancak preterm doğum riski yüksek gebeyi tahmin etmek için kullanılabilecek yeterli senstivite ve spesifitede bir test mevcut değildir.

Kisspeptin, Kiss-1 geni tarafından ekprese edilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısını düzenleyen hipotalamik bir nöropeptiddir (7). KISS-1 geninin ilk proterini 145 aminoaside sahiptir ve daha kısa yapıdaki KP-54, KP10, KP-13 peptit yapılarına ayrışır (65). Gebelikteki esas kaynağı plasentadır ve gebelik boyunca plazma Kisspeptin seviyeleri artış göstermektedir (69). Sağlıklı gebeliklerde dolaşımdaki Kisspeptin seviyeleri, gebe olmayan duruma göre birkaç yüz kat daha yüksektir ve artan gebelik haftası ile beraber Kisspeptin seviyeleri yükselmeye devam eder. Kisspeptinin gebe sıçanlarda oksitosin nöronal ateşleme hızını artırarak doğumu başlattığı ve dolayısıyla preterm doğumda potansiyel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (67). Bununla birlikte, üçüncü trimesterde sağlıklı gebelik ve spontan preterm doğum arasında dolaşımdaki Kisspeptin düzeylerinde bir değişiklik bugüne kadar bildirilmemiştir (12).

Torricelli ve arkadaşları preterm doğumda plasentada KISS-1 mRNA ekspresyonunu, miadında doğum yapan gebelerin plasentalarındakine göre daha yüksek bulmuşlardır (6). Bu sonuç artan Kisspeptin ekspresyonunun doğum indüksiyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada maternal kanda plazma Kisspeptin seviyesinde anlamlı değişiklik bulmamışlardır. Bunun nedeni çalışma grubunun 10 preterm doğum yapan hastayı içermesi, hastaların 25-36.

gebelik haftaları arasında geniş bir gebelik haftası aralığında olması ve kontrol grubunun da 37. gebelik haftasından büyük gebelerden oluşması olabilir. Kisspeptin değerleri gebelik haftasıyla birlikte artmaktadır ve Kisspeptin değerlerindeki artışın doğum eyleminin başlamasında rolü olduğu gösterilmiştir (67). Çalışmamızda daha fazla sayıda olgu kullandık ve kontrol grubu olarak ta gebelik haftasındaki değişikliklerden etkilenmemesi için aynı gebelik haftasındaki gebeleri çalışmamıza dahil ettik. Bu nedenlerle Torricelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak preterm doğum yapan grupta Kisspeptin değerlerini daha yüksek saptadığımızı düşünüyoruz.

Abbara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerde her üç trimesterda Kisspeptin değişimini araştırılmıştır ve aynı zamanda preterm doğum yapan gebelerin plazma Kisspeptin seviyelerine bakılmış ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (5). Bu çalışma 24-37. gebelik haftaları arasında doğum 11 hastayı içermektedir ve iyatrojenik preterm doğum yapan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Biz çalışmamızda idiyopatik preterm eylem tanısı konulan hastalarda plazma Kisspeptin düzeylerini araştırdık ve iyatrojenik nedenlerle preterm doğum yapan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Böylece Kisspeptin seviyelerini etkileyen gebelikle ilgili diğer olumsuz etkenleri dışlamış olduk. Preterm doğum yapan hastaları preterm eylem tanısı konulduktan sonra 7 gün içinde doğum yapanlar ve 7 günden uzun sürede doğum yapanlar olarak iki gruba ayırıp Kisspeptin düzeylerini karşılaştırdığımızda ise anlamlı fark saptamadık. Çalışmamız, Kisspeptin düzeylerindeki artışın doğum zamanlamasını öngörmede etkili olmasa da Kisspeptin düzeylerinin yükselmesinin preterm doğumu öngörmekte etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda plasental Kisspeptin değerlerini ölçmedik, plasental düzeylerde bu hastalarda fark olabilir ve maternal kanda yükselmesi için gereken süre daha uzun olabilir. İki grup arasında fark saptamamızın bir nedeni de hastaların VKİ deki farklılıktan kaynaklı olabilir. Literatürde VKİ arttıkça Kisspeptin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar

mevcuttur (5, 69). 7 gün içinde doğum yapan grupta VKİ daha yüksek olduğu için Kisspeptin seviyeleri beklenenden düşük saptanmış olabilir.

Kisspeptinin preterm doğum yapan hastalarda doğumu öngörmede cut off değerinin %61,5 senstivite, %50 spesifite ile 222 pg/ml olarak belirledik. Kisspeptin alt tipleri arasında farklılıklar olabilmektedir, bunun nedeni ölçüm tekniğinin farklı olması ve Kisspeptin kitleri arasında standardizasyon bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu yüzden alt tipler için farklı cut off değerleri saptanabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri; Preterm membran rüptürü, fetal kromozomal ve konjenital anomali, servikal yetmezlik, koriyoamniyonit, tanı konulmuş uterin anomali varlığı gibi preterm eylem nedenlerini dışladık. Bu tanılara ilaveten gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, fetal gelişim geriliği, maternal morbid obezite, çoğul gebelik, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan ve serklajlı hastaları çalışmaya dahil etmedik. Erken pretrem eylem tanısı konulan ve 28-34. gebelik haftalarıyla sınırlandırılmış hasta grubunda çalışmamızı yaptık. Yalnız idiyopatik preterm eylem tanılı hastalarda yapılmış ve 3. trimester gebe hastalarda yapılmış literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın limitasyonları; örneklem sayısının nispeten az olması, Kisspeptinin subtipleri arası standardizasyon olmaması, Kisspeptinin plasenta ve kandaki değerlerinin farklı olması ve sadece maternal kan düzeylerindeki değerleri karşılaştırmamızdır.

Maternal kanda plazma Kisspeptin seviyesini etkilebilecek bilinmeyen farklı nedenler olabileceği için daha çok hasta ile çok sayıda merkezde çalışmaların yapılmasını gerekmektedir.

5. SONUÇ

Preterm doğum riski taşıyan hastaların erken teşhisi fetal gelişim ve akciğer olgunlaşmasını desteklemek için zamanında müdahale edilmesine, neonatal mortalite ve morbidetinin azaltılmasına olanak sağlar.

Çalışmamızda spontan preterm doğum yapan hastalarla miadında doğum yapan hastaların plazma Kisspeptin seviyesini karşılaştırdık. Maternal kanda plazma Kisspeptin seviyesini preterm doğum yapan hastalarda daha yüksek bulduk (p=0,04). Preterm doğum yapan hastaları preterm eylem tanısı konulduktan sonra 7 gün içinde doğum yapanlar ve 7 günden uzun sürede doğum yapanlar olarak iki gruba ayırıp Kisspeptin düzeylerini karşılaştırdığımızda ise anlamlı fark saptamadık. Çalışmamız, Kisspeptin düzeylerindeki artışın doğum zamanlamasını öngörmede etkili olmasa da Kisspeptin düzeylerinin yükselmesinin preterm doğumu öngörmekte etkili olabileceğini göstermektedir. Bu sonuç Kisspeptin seviyesinin preterm doğumu öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak Kisspeptinin referans değerini elde etmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. The Lancet [Internet]. Şubat 2012 [a.yer 11 Temmuz 2023];379(9814):445-52. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611615778

2. MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews TJ, Hoyert DL, Kochanek KD. Trends in Preterm-Related Infant Mortality by Race and Ethnicity, United States, 1999–2004. Int J Health Serv [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 12 Temmuz 2023];37(4):635-41. Erişim adresi: http://journals.sagepub.com/doi/10.2190/HS.37.4.c

3. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. Şubat 2019 [a.yer 11 Temmuz 2023];24(1):27-32. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X18301112

4. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. Nisan 2016 [a.yer 12 Temmuz 2023];21(2):68-73. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X1500150X

5. Abbara A, Al-Memar M, Phylactou M, Daniels E, Patel B, Eng PC, vd. Changes in Circulating Kisspeptin Levels During Each Trimester in Women With Antenatal Complications. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 01 Ocak 2022 [a.yer 11 Temmuz 2023];107(1):e71-83. Erişim adresi: https://academic.oup.com/jcem/article/107/1/e71/6357057

6. Torricelli M, Galleri L, Voltolini C, Biliotti G, Florio P, De Bonis M, vd. Changes of Placental Kiss-1 mRNA Expression and Maternal/Cord Kisspeptin Levels at Preterm Delivery. Reprod Sci [Internet]. Ekim 2008 [a.yer 11 Temmuz 2023];15(8):779-84. Erişim adresi:

https://link.springer.com/10.1177/1933719108322442

7. Abbara A, Clarke SA, Dhillo WS. Clinical Potential of Kisspeptin in Reproductive Health. Trends Mol Med [Internet]. Ağustos 2021 [a.yer 11 Temmuz 2023];27(8):807-23. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491421001325

8. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, vd. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. Nature [Internet]. Mayıs 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];411(6837):613-7. Erişim adresi: https://www.nature.com/articles/35079135

9. Savaris RF. Kisspeptin as a biomarker for miscarriage: let's wait! Fertil Steril [Internet]. Ocak 2018 [a.yer 11 Temmuz 2023];109(1):67. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028217319842

10. Dhillo WS, Savage P, Murphy KG, Chaudhri OB, Patterson M, Nijher GM, vd. Plasma kisspeptin is raised in patients with gestational trophoblastic neoplasia and falls during treatment. Am J Physiol-Endocrinol Metab [Internet]. Kasım 2006 [a.yer 11 Temmuz 2023];291(5):E878-84. Erişim adresi: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00555.2005

11. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, vd. Dramatic Elevation of Plasma Metastin Concentrations in Human Pregnancy: Metastin as a Novel Placenta-Derived Hormone in Humans. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 01 Şubat 2003 [a.yer 11 Temmuz 2023];88(2):914-9. Erişim adresi: https://academic.oup.com/jcem/article/88/2/914/2845392

12. Tsoutsouki J, Patel B, Comninos AN, Dhillo WS, Abbara A. Kisspeptin in the Prediction of Pregnancy Complications. Front Endocrinol [İnternet]. 19 Temmuz 2022 [a.yer 11 Temmuz 2023];13:942664. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.942664/full

13. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. Obstet Gynecol [Internet]. Aralık 2021 [a.yer 11 Temmuz 2023];138(6):945-6. Erişim adresi: https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000004612

14. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, vd. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010

with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The Lancet [Internet]. Haziran 2012 [a.yer 11 Temmuz 2023];379(9832):2162-72. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612608204

15. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol [Internet]. Ekim 2016 [a.yer 11 Temmuz 2023];128(4):e155-64. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-201610000-00061

16. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, vd. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. The Lancet [Internet]. Haziran 2012 [a.yer 12 Temmuz 2023];379(9832):2151-61. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612605601

17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, vd. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. The Lancet [Internet]. Haziran 2012 [a.yer 11 Temmuz 2023];379(9832):2151-61. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612605601

18. Esplin M. The Importance of Clinical Phenotype in Understanding and Preventing Spontaneous Preterm Birth. Am J Perinatol [Internet]. 29 Ocak 2016 [a.yer 11 Temmuz 2023];33(03):236-44. Erişim adresi: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1571146

19. Korita D, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Yoshida M, Kakui K, vd. Cyclic Mechanical Stretch Augments Prostacyclin Production in Cultured Human Uterine Myometrial Cells from Pregnant Women: Possible Involvement of Up-Regulation of Prostacyclin Synthase Expression. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Kasım 2002 [a.yer 11 Temmuz 2023];87(11):5209-19. Erişim adresi: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-020531

20. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Mayıs 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023];196(5):424-32. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937807004371

21. Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the Management of Cervical

Insufficiency. Obstet Gynecol [Internet]. Şubat 2014 [a.yer 11 Temmuz 2023];123(2):372-9. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-201402000-00033

22. Iams JD, Johnson FF, Sonck J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Nisan 1995 [a.yer 11 Temmuz 2023];172(4):1097-106. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937895914692

23. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, vd. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. N Engl J Med [Internet]. 29 Şubat 1996 [a.yer 12 Temmuz 2023];334(9):567-73. Erişim adresi: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199602293340904

24. Rust OA, Atlas RO, Reed J, Van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Kasım 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];185(5):1098-105. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937801457929

25. Shellhaas CS, Iams JD. Ambulatory Management of Preterm Labor: Clin Obstet Gynecol [Internet]. Eylül 1998 [a.yer 11 Temmuz 2023];41(3):491-502. Erişim adresi: http://journals.lww.com/00003081-199809000-00005

26. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity: Intrauterine Infection and Prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev [Internet]. 2002 [a.yer 11 Temmuz 2023];8(1):3-13. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrdd.10008

27. Hitti J. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. Obstet Gynecol [İnternet]. Aralık 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];98(6):1080-8. Erişim adresi: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784401015678

28. Committee Opinion No. 569: Oral Health Care During Pregnancy and Through the Lifespan. Obstet Gynecol [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 11 Temmuz 2023];122(2):417-22. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-201308000-00047

29. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 31 Ocak 2013 [a.yer 11 Temmuz 2023]; Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000262.pub4

30. Klein LL, Gibbs RS. Infection and Preterm Birth. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. Eylül 2005 [a.yer 11 Temmuz 2023];32(3):397-410. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854505000094

31. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. Am J Public Health [Internet]. Mart 1994 [a.yer 11 Temmuz 2023];84(3):405-10. Erişim adresi: https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.84.3.405

32. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 Ocak 2011 [a.yer 11 Temmuz 2023]; Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002256.pub2

33. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, vd. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case–control Epipap study: Periodontitis and cause of preterm birth. J Clin Periodontol [Internet]. Ocak 2010 [a.yer 11 Temmuz 2023];37(1):37-45. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x

34. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, vd. Progressive Periodontal Disease and Risk of Very Preterm Delivery: Obstet Gynecol [Internet]. Ocak 2006 [a.yer 11 Temmuz 2023];107(1):29-36. Erişim adresi: http://journals.lww.com/00006250-200601000-00007

35. Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. Cochrane Oral Health Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 12 Haziran 2017 [a.yer 11 Temmuz 2023];2017(6). Erişim adresi: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005297.pub3

36. Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, Dandolu V, vd. The Effectiveness of Periodontal Disease Treatment During Pregnancy in Reducing the Risk of Experiencing Preterm Birth and Low Birth Weight. J Am Dent Assoc

[Internet]. Aralık 2010 [a.yer 11 Temmuz 2023];141(12):1423-34. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002817714604700

37. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, vd. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Mart 2004 [a.yer 11 Temmuz 2023];190(3):745-50. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937803011335

38. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V, Sullivan LM, Malone FD, vd. The Contribution of Birth Defects to Preterm Birth and Low Birth Weight. Obstet Gynecol [Internet]. Ağustos 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023];110(2):318-24. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-200708000-00015

39. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention [İnternet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023]. Erişim adresi: http://www.nap.edu/catalog/11622

40. Jelsema RD. Prediction and Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth. Obstet Gynecol [Internet]. Aralık 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023];110(6):1425. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-200712000-00036

41. Kamphuis EI, Ravelli ACJ, Koullali B, Kazemier B, De Groot CJM, Mol BWJ. Spontaneous and iatrogenic preterm birth rates among unselected women in three consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. Eylül 2018 [a.yer 11 Temmuz 2023];228:92-7. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211518302975

42. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Haziran 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023];196(6):576.e1-576.e7. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937807001524

43. Menard MK, Newman RB, Keenan A, Ebelingc M. Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Mayıs 1996 [a.yer 11 Temmuz 2023];174(5):1429-32. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937896705847

44. Menzies R, Li ALK, Melamed N, Shah PS, Horn D, Barrett J, vd. Risk of singleton preterm birth after prior twin preterm birth: a systematic review and meta-

analysis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Ağustos 2020 [a.yer 11 Temmuz 2023];223(2):204.e1-204.e8. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820301411

45. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, vd. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod [Internet]. Ocak 2016 [a.yer 11 Temmuz 2023];31(1):34-45. Erişim adresi: https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dev274

46. Shah P, Zao J, on behalf of 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: Induced termination of pregnancy and birth outcomes. BJOG Int J Obstet Gynaecol [Internet]. Ekim 2009 [a.yer 12 Temmuz 2023];116(11):1425-42. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2009.02278.x

47. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Şubat 2014 [a.yer 11 Temmuz 2023];210(2):131.e1-131.e8. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937813009551

48. Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, Coutiño B, Ramírez-Peredo J, Parra A. Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. Med Hypotheses [Internet]. Ocak 2005 [a.yer 11 Temmuz 2023];64(2):241-7. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987704004621

49. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AKE, Persson M, Wikström AK, vd. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. JAMA [Internet]. 12 Haziran 2013 [a.yer 11 Temmuz 2023];309(22):2362. Erişim adresi: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.6295

50. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, vd. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Haziran 1996 [a.yer 11 Temmuz 2023];174(6):1885-95. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937896702259

51. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies:

ACOG Practice Bulletin, Number 231. Obstet Gynecol [Internet]. Haziran 2021 [a.yer 11 Temmuz 2023];137(6):e145-62. Erişim adresi: https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000004397

52. Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960-2002. Int J Androl [Internet]. Şubat 2006 [a.yer 12 Temmuz 2023];29(1):34-45. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2605.2005.00638.x

53. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Victora CG, Adair L, Humphrey J, vd. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. BMC Public Health [Internet]. Eylül 2013 [a.yer 11 Temmuz 2023];13(S3):S3. Erişim adresi: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-S3-S3

54. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. BJOG Int J Obstet Gynaecol [Internet]. Ekim 2018 [a.yer 11 Temmuz 2023];125(11):1361-9. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.15173

55. Owen J. Mid-Trimester Endovaginal Sonography in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. JAMA [Internet]. 19 Eylül 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];286(11):1340. Erişim adresi: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.11.1340

56. Owen J, Iams JD. What we have learned about cervical ultrasound. Semin Perinatol [Internet]. Haziran 2003 [a.yer 11 Temmuz 2023];27(3):194-203. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000503000211

57. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques: Cervical length. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. Mart 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];17(3):217-9. Erişim adresi: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1469-0705.2001.00369.x

58. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational Age at Cervical Length Measurement and Incidence of Preterm Birth. Obstet Gynecol [Internet]. Ağustos 2007 [a.yer 11 Temmuz 2023];110(2):311-7. Erişim adresi: https://journals.lww.com/00006250-200708000-00014

59. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, vd. Monitoring Women at Risk for Preterm Labor. N Engl J Med [Internet]. Ocak 1998

[a.yer 11 Temmuz 2023];338(1):15-9. Erişim adresi: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199801013380103

60. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, vd. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Ekim 1993 [a.yer 11 Temmuz 2023];169(4):798-804. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937893900087

61. Skoll A, St. Louis P, Amiri N, Delisle MF, Lalji S. The Evaluation of the Fetal Fibronectin Test for Prediction of Preterm Delivery in Symptomatic Patients. J Obstet Gynaecol Can [Internet]. Mart 2006 [a.yer 11 Temmuz 2023];28(3):206-13. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216316321107

62. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. Semin Perinatol [Internet]. Aralık 2017 [a.yer 11 Temmuz 2023];41(8):445-51. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000517300903

63. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, vd. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. JAMA [Internet]. 14 Mart 2017 [a.yer 11 Temmuz 2023];317(10):1047. Erişim adresi: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.1373

64. Tanco VM, Whitlock BK, Jones MA, Wilborn RR, Brandebourg TD, Foradori CD. Distribution and regulation of gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, RF-amide related peptide-3, and dynorphin in the bovine hypothalamus. PeerJ [Internet]. 21 Mart 2016 [a.yer 11 Temmuz 2023];4:e1833. Erişim adresi: https://peerj.com/articles/1833

65. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, vd. The Metastasis Suppressor Gene KiSS-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54. J Biol Chem [Internet]. Eylül 2001 [a.yer 11 Temmuz 2023];276(37):34631-6. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819770471

66. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. Reprod Biomed Online [Internet]. Ocak 2016 [a.yer 11 Temmuz 2023];32(1):14-43. Erişim

adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648315004952

67. Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, Comninos AN, Harvey RA, Gonzalez Maffe J, vd. Reduced Levels of Plasma Kisspeptin During the Antenatal Booking Visit Are Associated With Increased Risk of Miscarriage. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Aralık 2014 [a.yer 11 Temmuz 2023];99(12):E2652-60. Erişim adresi: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-1953

68. Seymour AJ, Scott V, Augustine RA, Bouwer GT, Campbell RE, Brown CH. Development of an excitatory kisspeptin projection to the oxytocin system in late pregnancy: Kisspeptin excites oxytocin cells in pregnancy. J Physiol [Internet]. 01 Şubat 2017 [a.yer 11 Temmuz 2023];595(3):825-38. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP273051

69. Hu KL, Zhao H, Yu Y, Li R. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. Eylül 2019 [a.yer 11 Temmuz 2023];240:261-6. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211519303434