

## Preterm Eylemin Biyobelirteçleri

Özgür Şahin<sup>1</sup>

Dilara Sarıkaya Kurt<sup>2</sup>

### Özet

Bu bölüm, preterm eylemin (PE) tanısında ve öngörülmesinde kullanılan biyobelirteçlere odaklanmaktadır. Preterm eylem, kompleks bir durum olup, farklı etyolojilere sahip olmasına rağmen, sonuçta uterus kontraktilesinin, servikal değişikliklerin ve membran rüptürünün neden olduğu erken doğumla sonuçlanır. Preterm eylemde doğru tanı ve öngörü, uygun müdahalelerin uygulanmasını sağlar. Bu bölümde PE öngörülmesinde kullanılan servikal sıvı, amniyotik sıvı veya maternal serumdaki biyobelirteçler hakkında bilgi verilmektedir. Fetal fibronektin (fFN) gibi belirli biyobelirteçlerin kullanımı vurgulanmaktadır. fFN, servikovajinal sıvıda bulunan bir protein olup, erken doğum tehdidi olan kadınlarda servikovajinal sıvıda bulunması preterm doğum riskini artırabilir. Ancak, fFN sonuçları tek başına yararlı değildir ve diğer biyobelirteçlerin de araştırılması gerekmektedir. Bu metin, PE'nin öngörülmesinde farklı biyobelirteçlerin araştırılması ve birleştirilmesinin gerekliliğine de dikkat çekmektedir.

İkinci trimesterde yapılan amniyosentezlerin, PE riski açısından önemli biyobelirteçler sağlayabileceği düşünülmektedir. Düşük amniyotik sıvı glukozu ve yüksek IL-6 seviyeleri, erken doğum riski ile ilişkilendirilirken, maternal serum ferritin seviyeleri artmakta, serum albumin seviyeleri azalmaktadır. Ayrıca, amniyotik sıvı ve servikovajinal sıvıdaki yüksek IL-1 $\beta$  seviyeleri, PE için bir belirleyici olarak önerilmiştir. Amniyotik sıvıdaki VEGF ve PGF seviyeleri artarken, sFlt-1 seviyeleri azalmaktadır. Nötrofil elastaz seviyeleri, acil serklaj sonrası PE riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Son olarak, amniyotik sıvıdaki IL-8 ve Annexin-A2 seviyelerinin bir kombinasyonu, preterm erken membran rüptürü ile birlikte veya olmadan PE gelişimini öngörmek için kullanılabilir.

1 İstanbul Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi-Taşkent, drozgursahin@gmail.com, Orcid: 0000 0002 5443 5080

2 Etilik Şehir Hastanesi-Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, dilarasarkaya30@gmail.com, Orcid: 0000 0002 14920305,

Preterm doğum riskinin belirlenmesi için kullanılacak bazı maternal serum biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalar hala devam etmekte olup, ilişkisi saptanan biyobelirteçler şunlardır:

Maternal serum calponin1, preterm doğum yapacak kadınlarda yüksek bulunmuştur.

Maternal serum alfa fetoprotein (AFP) / amniyotik sıvı AFP oranı, intrauterin büyüme geriliği ve PE için bir belirteç olabilir.

Maternal serumda progesterone induced blocking factor (PIBF), PE öncesi dönemde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Preterm doğum yapan kadınlarda maternal trombosit sayısı yüksek bulunmuştur.

25-34 haftalarda ölçülen maternal tükürük estriol, preterm doğum yapmayacak kadınları belirlemede kullanılabilir.

Ayrıca, erken müdahalelerin PE riskini azaltabileceği, gebeliğin erken döneminde risk faktörlerinin tanımlanmasının önemli olduğu ve PE 'nin çoklu etiyolojik yolların neden olduğu karmaşık bir durum olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmaların sonuçlarındaki değişkenliğin farklı çalışma tasarımlarından ve çalışma popülasyonundaki çeşitlilikten kaynaklanabileceği ve bir biyobelirtecin etkinliğini doğrulamak için büyük bir örneklem üzerinde çalışmanın gerektiği belirtilmektedir.

## GİRİŞ

Spontan preterm eylem, çok faktörlü bir etyolojiye sahip kompleks bir durumdur. Bununla birlikte patofizyoloji farklı olsa da, 37 hafta öncesinde progresif uterus kontraktilesinin, servikal değişikliklerin ve membran rüptürünün nihai ortak sonucu aynıdır ve bu nedenle "Preterm Eylem" olarak adlandırılır

Preterm eylemdeki hastaların doğru bir şekilde tanımlanması, neonatal sonucu iyileştirebilecek müdahalelerin uygun şekilde uygulanmasına izin verir. Antenatal kortikosteroid tedavisi, erken başlayan neonatal grup B streptokok enfeksiyonuna karşı antibiyotik profilaksisi, magnezyum sülfat nöroproteksiyon ve annenin uygun seviyede yeni doğan bakımı olan bir tesise nakli (gerekirse) önemlidir. Gebelikte preterm eylem en yaygın hastaneye yatış nedenlerinden biri olmasına rağmen, sadece erken kasılmaları olan hastalara göre belirlenmesi hatalı bir seçimdir. Kasılmaları olan ancak erken doğum eyleminde olmayan hastaların da doğru bir şekilde tanımlanması aynı derecede önemlidir. Doğru bir tanı ile erken doğum eyleminden şüphelenilen ancak tokolitik tedavi almadan daha sonra miadında doğum yapan hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde gereksiz ve maliyetli müdahalelerden kaçınılması sağlanır [2] .

Spontan preterm doğum ve preterm eylem (PE) etiyojisi çok faktörlü olduğundan[3] ; genetik yatkınlık, inflamasyon/enfeksiyon, alerji, uterin gerilme, vasküler bozukluklar ve stres ile ilgili olarak, belirli bir gebelik haftasında tek bir biyobelirteç testinin kesin prediktif test olarak ortaya çıkması olası değildir. Bu bağlamda , farklı gebelik yaşlarında farklı biyobelirteçleri araştırmak ve bunları, tek tek ya da yerine göre kombinasyon halinde, spontan preterm doğuma yol açan PE 'nin öngörüsü için daha faydalı olabilecek şekilde birleştirmek gerekli olacaktır [4].

Her bölümden klinisyenler, temel bilim adamları ve alandaki diğer uzmanlar tarafından yapılan çalışmalar ve çalışmalardaki teknolojilerin potansiyelini, fizibilitesini, kapasitesini vurgulamak ve önceliklendirmek PE ile spontan preterm doğumun öngörüsünde genel bir bakış sağlar [4]. Bölümümüzde PE' nin öngörüsünde faydalı olabilecek biyobelirteçlerdeki son gelişmeleri özetlemeyi hedefliyoruz.

## 1. Servikal sıvı

### Fetal Fibronektin

1980'lerin ortalarında keşfedilen [5,6] Fetal fibronektin(fFN), desidua-koryonik arayüzde bulunan bir hücre dışı matriks proteindir. Subklinik enfeksiyon veya inflamasyon, abrupsiyon veya uterin kontraksiyonlar nedeniyle bu arayüzün bozulması fFN'yi servikovajinal sekresyonlara salar, bu da spontan preterm doğumu öngörmek için bir belirteç olarak kullanımının temelidir [7] .

Normalde 22. gebelik haftasından önce servikovajinal sıvılarda bulunur, ancak 24. ve 34. gebelik haftaları arasında servikovajinal sıvıda bulunması PE için bir risk olduğunu gösterir. Sistemik bir derlemede, fetal fibronektinin spontan PE'yi öngörmedeki doğruluğunun değişken olmasına rağmen, testten sonraki 7-10 gün içinde ileri servikal dilatasyon olmaksızın erken doğum tehdidi olan kadınlarda erken doğumu öngörmede daha doğru olduğunu bildirdi [8].

Ancak, fFN sonuçları tek başına yararlı değildir [ 9,10 ]. Erken doğum tehdidi olan toplam 546 hastanın fFN sonuçları çift kör 6 randomize çalışmanın sistematik bir derlemesinde, klinisyenlerin fFN'e ilişkin sonuçları gebelerin hastaneye yatış oranlarını (risk oranı [RR] 1,06 , %95 GA 0.79-1.43) veya erken doğum <34 hafta (RR 1.09, %95 GA 0.54-2.18) oranlarını azaltmadı [ 11 ]. Tokolitik ve betametazon kullanımı, doğumdaki gebelik yaşı, respiratuvar distress sendromu oranı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gün sayısı her iki grup için benzerdi [ 9]. Beklenmeyen bir

diğer bulgu, rapor edilen grupta maliyetlerin daha yüksek olmasıydı, bu da hekimlerin negatif sonuçlara göre pozitif test sonuçlarına daha fazla önem verdiklerini ve bunun da sağlık hizmetlerinden yararlanmada genel bir artışa yol açtığını gösteriyor. Derleme, yaklaşımımız olan hem fFN hem de sonografik servikal uzunluğun kullanımını içeren yaklaşımı dışladı. Yerine servikal uzunluğu 20 ila 30 mm olan hastalarda fFN' nin seçici olarak alınmasıyla sınırlandırdı [12].

**Kalitatif fFN** — Kalitatif fFN sonuçları pozitif veya negatif olarak rapor edilir. Pozitif bir fFN testi , gebeliğin 22+0 ve 34+6 haftaları arasında membranları intakt , servikal dilatasyonu <3 cm olan ve bariz vajinal kanaması olmayan hastalarda servikovajinal sıvıda  $\geq 50$  ng/mL fFN konsantrasyonu anlamına gelir. Pozitif bir fFN sonucu, yedi gün içinde artan erken doğum riski ile ilişkilidir.

Preterm eylem belirtileri ve semptomları olan hastalarda, preterm doğumu tahmin etmek için servikovajinal fFN'yi değerlendiren beş randomize çalışmanın ve 15 tanısal test doğruluk çalışmasının sistematik bir derlemesi, bulguları aşağıdaki şekilde rapor etmiştir [13] :

- Testten sonraki 7 ila 10 gün içinde doğum – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 76,7 ve 82,7
- Doğum (<34 gebelik haftası) – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 69,1 ve yüzde 84,4
- Doğum (<37 gebelik haftası) – Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 60,8 ve yüzde 82,3

Pozitif ve negatif prediktif değerler, popülasyondaki erken doğum prevalansına bağlıdır [14].

Son 24 saat içinde koitus, ejakülat, çok kanlı bir örnek veya dijital servikal muayene nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir [15-17]. Teorik olarak, TVUS incelemesi yanlış bir pozitif sonuca neden olabilir, ancak bir çalışmada başlangıçta fFN testi negatif olan 25 hastanın hepsinde ultrason sonrası ikinci fFN testi yine negatif sonuçlandı [18]. Kayganlaştırıcılar, ilaçlar veya duş gibi intravajinal maddelerin uygulanması testi etkileyebilir [19].

**Kantitatif fFN** — fFN 'nin kantitatif ölçümününün, 50 ng/mL eşik kullanan kalitatif test kullanımına kıyasla öngörü değerini iyileştirdiği görülmektedir [20-22]. Semptomatik hastalarda, prospektif çift kör bir çalışmada 10, 50, 200 ve 500 ng/mLlik fFN eşiklerinin 14 gün içinde erken doğum için pozitif prediktif değerleri sırasıyla yüzde 11, 20, 37 ve 46 idi [20 ]. 34 haftadan küçük preterm doğum için, aynı eşikler için pozitif prediktif değerler

sırasıyla yüzde 19, 32, 61 ve 75 idi. fFN ‘nin kantitatif ölçümü için araçlar ülkemizde ticari olarak mevcut değildir.

Semptomatik hastalarda kantitatif fFN testi ve servikal uzunluk ölçümünün kombinasyonu prediktif değeri artırır [23]. Kantitatif fFN ve servikal uzunluğu, demografik bilgileri ve obstetrik geçmişi (önceki spontan preterm doğum/preterm prematür membran rüptürü veya şüpheli preterm eylem) birleştiren bir algoritma, Avrupa’da tahmin için Prediction of preterm birth (QUiPP) Uygulamasının nicel bölümüne dahil edilmiştir.[24-27].

### **Diğer Laboratuvar Testleri**

Vajinal veya servikal sekresyonlarda fFN, plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) [28-30] veya insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) [31] gibi fetal membranlar (membranların preterm rüptürü [PROM] veya doğum) ve artmış preterm doğum riskinin potansiyel belirteçleridir. Bu testler tipik olarak EMR tanısı için kullanılırken, erken doğum tahmini için faydaları; büyük veya randomize klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Preterm eylem belirtileri ve semptomları olan 796 hastayı içeren en büyük çalışmada, yedi gün içinde spontan preterm doğum için PAMG-1 ve fFN’nin duyarlılıkları sırasıyla yüzde 50 (3/6) ve yüzde 67 (4/6) idi. Özgüllükler ise sırasıyla yüzde 98.4 (619/629) ve yüzde 85.7 (539/629) idi [30]. Zarları bozulmamış, dilatasyonu  $\leq 3$  cm ve servikal uzunluğu 15 ila 30 mm olan erken doğum eylemindeki hastalarda PAMG-1 ile pIGFBP-1’i karşılaştıran prospektif bir çalışmada, her iki test de yedi içindeki doğum için benzer duyarlılığa sahipti (yüzde 75 ila 85); ancak PAMG-1 daha spesifikti (yüzde 95’e karşı yüzde 77) [32].

Servikovajinal sıvıdaki IL-6 ve IL-8 seviyeleri; 7 gün içinde PE ile ilişkilendirildi ve özellikle servikal uzunluk ile birleştirildiğinde daha başarılı olduğu saptandı. IL-8 seviyeleri ve servikal uzunluğun kombinasyonu, 7 gün içinde PE’yi öngörmek için %92.8’lik bir özgüllüğe sahipti; ancak nispeten düşük duyarlılığı (%56.4) klinik kullanımı için bir sınırlamadır [33].

PE’li hastaların servikal sıvılarında önemli ölçüde daha yüksek oranlarda pozitif olan İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(IGFBP-1), PE öngörüsünde bir belirteç olarak çalışıldı[34]. Serbest ve Total IGFBP-1 ve IL-6’nın üçünü biyobelirteç olarak içerecek şekilde geliştirilen Premaquic©, 7 gün içinde PE’yi öngörmeye %87,1 duyarlılık, %92,4 özgüllük, %84,4 Pozitif prediktif değer, %100 negatif prediktif değer ve %95 doğrulukla başarılı bir test olarak rapor edildi. [35]. Servikal uzunluk ile birleştiril-

diğinde, 7 gün içinde doğum yapma riski olan kadınları belirlemek için fetal fibronektine alternatif olarak Actim Partus testi (IGFBP-1) önerildi [36]. Başka bir çalışma, IGFBP-1 için yatak başı testinin, PE'yi öngörmekte fetal fibronektin testinden daha güvenilir olduğunu bildirmiştir [37].

Semptomatik kadınlarda PAMG-1, fetal fibronektin ve fosforile (IGFBP-1) 'i karşılaştıran yeni bir meta-analiz, PAMG-1'i en yüksek pozitif prediktif değerine ve pozitif olasılık oranına sahipken, negatif prediktif değerini üç biyobelirteç için de benzer şekilde yüksek olduğunu izledi[38].

## 2. Amniyotik sıvı

Düşük amniyotik sıvı glukozu, standart endikasyonlar için gebeliğin 16-22. haftalarında amniyosentez yapılan hastalarda erken doğum ile ilişkili bulunmuştur [39]. İkinci trimesterde amniyotik sıvıdaki interlökin-6 (IL-6) ile doğumdaki gebelik yaşı arasında negatif korelasyon bulundu [40]. Buna karşılık, başka bir prospektif çalışma, ikinci trimester amniyotik sıvısında IL-6, matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9), glikoz ve C-reaktif protein (CRP) açısından anlamlı fark bulmadı [41]. Maternal serum akut faz reaktanları, erken doğum tehdidi olan kadınlarla sağlıklı gebeleri karşılaştırdığında, erken doğum tehdidi olan kadınlarda daha düşük serum albumin ve daha yüksek serum ferritin seviyeleri bildirildi [42]. Amniyosentez yapılan asemptomatik ikinci trimester kadınlarda, hızlı yatak başı matriks metaloproteinaz-8 (MMP-8) testinin spontan preterm doğumların yaklaşık yarısını öngördüğü bildirilmiştir [43].

Amniyotik sıvıda 16-19. gebelik haftalarında damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PGF) artmış, çözünebilir VEGF reseptörü-1 (sFlt-1) azalmış olup bunlar anjiyogenez ve inflamasyon eğilimini göstermektedir. [44].

Amniyotik sıvıda ve servikovajinal sıvıda olası enfeksiyon veya inflamasyon nedeniyle yüksek interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) seviyeleri, PE'nin potansiyel bir belirleyicisi olarak öne sürülmüştür. Bununla birlikte, araştırmaların klinik uygulamada PE'nin öngörülmesinde henüz aktif bir rolü yoktur ve PE'nin önlenmesi için IL-1 odaklı klinik tedavilerin kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [45].

Amniyotik sıvıdaki nötrofil elastaz seviyeleri, acil serklajdan sonra PE'yi öngörmek için araştırıldı [46]. Acil serklaj sonrası amniyon sıvısında nötrofil elastaz düzeyleri < 180 ng/mL olan hastalarda gebelik süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir.

IL-8 ve Annexin-A2 seviyeleri, preterm erken membran rüptürü (PPROM) ile birlikte veya olmadan 32 haftadan önce gelişen PE'de amniyotik sıvıda ölçüldü; ve amniyotik sıvı IL-8 ve Annexin A2 kombinasyonunun 2 hafta içinde PE'yi öngörmek için %81.25 duyarlılığa, %88.89 özgüllüğe ve %92.86 pozitif prediktif değere (PPV) sahip olduğu bildirilmiştir [47].

### 3. Maternal Serum Belirteçleri

Maternal serum biyobelirteçler için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir ve ilişkisi saptanan biyobelirteçler ise şunlardır;

Maternal serum calponin 1, 7 hafta içinde preterm doğum yapan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [48].

Maternal serum alfa fetoprotein (AFP)/amniyotik sıvı AFP oranının, küçük örneklemlerle bir çalışmada intrauterin büyüme geriliği ve preterm doğum için potansiyel bir belirteç olduğu öne sürülmüştür [49].

Maternal serumda progesterone induced blocking factor (PIBF), PE 'den önceki 5 gün içinde hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [50].

Preterm doğum yapan hastalarda maternal trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu; %95.6 duyarlılık ve %87.5 özgüllük değeri bildirilmiştir [51].

25-34 haftalarda ölçülen maternal tükürük estriol, preterm doğum yapmayacak kadınları belirlemede %82 negatif prediktif değere sahipti ve bu, PE 'yi önlemek için gereksiz müdahalelerden kaçınmak için kullanılabilir [52].

### 4. Moleküler Teknikler

16-17. gebelik haftalarında maternal serumda yapılan moleküler analizde antioksidan enzimler, şaperonlar, hücre iskeleti proteinleri, hücre adezyon molekülleri ve anjiyogenez, proteoliz, transkripsiyon, çeşitli ligandların inflamasyonu, bağlanması ve taşınması ile ilişkili proteinlerde bazı değişiklikler saptandı [53]. Bu, PE' yi destekleyen değişikliklerin ikinci trimester kadar erken başladığı anlamına gelir.

Ayrıca, amniyotik sıvının metabolik profilinin, PE riskinin yanı sıra bronkopulmoner displazi geliştirme riski taşıyan fetüslerin belirlenmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [54].

Preterm SAMBA çalışmasının amacı, spontan PE'nin etiyojisinde altta yatan henüz aydınlatılmamış çoklu karmaşık belirleyicileri araştırmak için çok ırklı popülasyonlarda metabolomik teknikleri incelemektir [55].

Plasenta, fetoplazental membranlar ve dokular; gebeliğin sürdürülmesinde, term ve preterm doğumun başlamasında önemli roller oynar [56,57]. Bu durum, fetomaternal patofizyolojiyi belirlemek için yararlı öngörücü biyobelirteçler içerebilecekleri hipotezini destekler. Son zamanlarda, fetal anomalilerin teşhisinde anne kanından izole edilen fetal hücreleri kullanan hücre bazlı non-invaziv prenatal test (cbNIPT) yaklaşımları benzersiz bilgiler sağlamıştır [58,59]. Araştırmacıların, bireysel analizde fetal, plasental ve fetal membran türevlerini belirlemek için izole hücrelerin özgüllüğünü doğrulaması gerekir. Bu yaklaşım PE'nin tahminine yeni bir yaklaşım sunabilir ve spontan preterm doğum ve PE için yeni bir biyobelirteç sağlayabilir.

## **Sonuç**

Maternal risk faktörleri, ultrason belirteçleri ve maternal serum, amniyotik sıvı veya servikal sıvıdaki biyobelirteçler gibi PE'yi öngörmeye etkili olabilecek birçok bulgu literatürde tanımlanmıştır [60]. Asemptomatik düşük riskli popülasyonda PE taraması için önerilen rutin bir yöntem yoktur. Transvajinal ultrason ile servikal uzunluğun ölçülmesi, PE öyküsü olan veya PE tehdidi semptomları olan kadınlarda uygun maliyetli tek yöntemdir. Ancak erken doğum riski belirlense bile gerçekleşmesi kesin olarak önlenememektedir.

Erken müdahaleler PE riskini azaltmada etkili olabileceğinden, gebeliğin erken döneminde risk faktörlerinin tanımlanması klinik obstetrik bakımın temel bir bileşenidir [61]. PE'yi önleyecek en iyi stratejiyi değerlendirmek için risk faktörlerinin şiddetinin farklılaştırılması önemlidir. PE'nin önlenmesi, bebek ve çocukluk morbidite ve mortalitesini azaltmayı amaçlayan önemli bir halk sağlığı önceliğidir. Bu sonucu incelemedeki en büyük zorluklardan biri, PE'nin çoklu etiyolojik yolların neden olduğu karmaşık bir durum olmasıdır [62].

Son zamanlarda, yüksek PE riski olan kadınlarda progesteron, pesser ve serklajın profilaktik kullanımının PE insidansını azalttığı ve neonatal sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, hamileliğin erken döneminde önleyici stratejiler oluşturmak için tahmin modellerinin önemini vurgulamaktadır. Şu anda, PE'ye duyarlı kadınların erken öngörülmesini sağlayan hiçbir araç yoktur ve profilaktik tedaviden fayda görebilecek kadınları belirlemek amacıyla yeni stratejiler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaların sonuçlarındaki değişkenlik, farklı çalışma tasarımlarından ve çalışma popülasyonundaki çeşitlilikten kaynaklanabilir. Bir biyobelirtecin etkinliğini doğrulamak için büyük bir örneklem üzerinde çalışma gereklidir. PE'nin tahmini için standart bir biyobelirteç veya kombinasyonu ortaya



konulabilirse hastane yatış maliyetleri azaltılabilir ve gereksiz tedaviler kısıtlanabilir.[63]

Ancak daha önce bildirilen tarama testlerinin hiçbiri ideal tarama testi kriterlerini karşılamamaktadır. Bu nedenle, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile preterm eylemi tahmin eden biyobelirteçlerin ve diğer tarama yöntemlerinin prediktif değerini araştıran daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. R. Romero, J. Espinoza, J.P. Kusanovic, F. Gotsch, S. Hassan, O. Erez, T. Chaiworapongsa, M. Mazor, The preterm parturition syndrome, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 113 (Suppl 3) (2006) 17–42.
2. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:585.
3. R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher, Preterm labor: one syndrome, many causes, *Science* 345 (6198) (2014) 760–765.
4. R.F. Lamont, L.S. Richardson, J.J. Boniface, T. Cobo, M.M. Exner, I.B. Christensen, *et al.* Commentary on a combined approach to the problem of developing biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labor that leads to preterm birth. *Placenta*, 98 (2020), pp. 13-23.
5. H. Matsuura, S. Hakomori, The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82 (19) (1985) 6517–6521.
6. H. Matsuura, T. Greene, S. Hakomori, An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectin, *J. Biol. Chem.* 264 (18) (1989) 10472–10476.
7. Feinberg RE, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991; 138:537.
8. Honest H. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 325(7359):301–301.
9. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:431.
10. Chuck AW, Thanh NX, Chari RS, et al. Post-Policy Implementation Review of Rapid Fetal Fibronectin (fFN) Testing for Preterm Labour in Alberta. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38:659.
11. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7:CD006843.
12. Chiossi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using Cervical Length Measurement for Lower Spontaneous Preterm Birth Rates Among Women With Threatened Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2018; 132:102.
13. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini E, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17:1.

14. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:631.
15. McKenna DS, Chung K, Iams JD. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *J Reprod Med* 1999; 44:796.
16. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, et al. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:89.e1.
17. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, et al. Cervical fluid oncofetal fibronectin as a predictor of early ectopic pregnancy. Is it affected by blood contamination? *J Reprod Med* 2002; 47:640.
18. Ben-Haroush A, Poran E, Yogev Y, Glezerman M. Vaginal fetal fibronectin evaluation before and immediately after ultrasonographic vaginal cervical length measurements in symptomatic women at risk of preterm birth: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:854.
19. [http://www.ffntest.com/pdfs/rapid\\_ffn\\_product\\_insert\\_lettersize.pdf](http://www.ffntest.com/pdfs/rapid_ffn_product_insert_lettersize.pdf) (Accessed on May 04, 2015).
20. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, et al. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:122.e1.
21. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N, et al. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:1576.
22. Kuhrt K, Hezelgrave N, Foster C, et al. Development and validation of a tool incorporating quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:210.
23. Bruijn MM, Kamphuis EI, Hoesli IM, et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:793.e1.
24. Kuhrt K, Smout E, Hezelgrave N, et al. Development and validation of a tool incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:104.
25. [www.QUiPP.org](http://www.QUiPP.org).
26. Watson HA, Carter J, Seed PT, et al. The QUiPP App: a safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:342.
27. Dehaene I, Steen J, Vandewiele G, et al. The web-based application “QUiPP v.2” for the prediction of preterm birth in symptomatic women is not yet

- ready for worldwide clinical use: ten reflections on development, validation and use. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306:571.
28. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, et al. Placental  $\alpha$ -Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Am J Perinatol* 2016; 33:208.
  29. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med* 2015; 43:395.
  30. Wing DA, Haeri S, Silber AC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2017; 130:1183.
  31. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:399.
  32. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:610.e1.
  33. Jung E. Y., Park J. W., Ryu A., Lee S. Y., Cho S.-H., Park K. H. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(2):158–165.
  34. Mesic Ethogic L., Micic D., Omeragic F., Kovac R., Fazlagic S. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth. *Medicinski Glasnik : Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*. 2016;13(2):118–124.
  35. Eleje G. U., Ezugwu E. C., Eke A. C., et al. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(8):915–924.
  36. Bruijn M. M. C., Vis J. Y., Wilms F. E., et al. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;206:220–224.
  37. Tripathi R., Tyagi S., Mala Y. M., Singh N., Pandey N. B., Yadav P. Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth fac-

- tor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;135(1):47–50.
38. Melchor J. C., Khalil A., Wing D., Schleussner E., Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using placental alpha-microglobulin-1, fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 tests: systematic review and meta-analysis stratified by risk. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018
  39. Ozgu-Erdinc A. S., Cavkaytar S., Aktulay A., Buyukkagnici U., Erkaya S., Danisman N. Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(6):1540–1546.
  40. Oz M., Polat B., Ozgu E., Seckin K. D., Tasin C., Danisman N. Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2015;42(6):801–804.
  41. Kesrouani A., Chalhoub E., El Rassy E., et al. Prediction of preterm delivery by second trimester inflammatory biomarkers in the amniotic fluid. *Cytokine*. 2016;85:67–70.
  42. Cetinkaya S., Ozaksit G., Biberoglu E. H., Oskovi A., Kirbas A. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1–8.
  43. Kim S. M., Romero R., Lee J., Chaemsaitong P., Lee M. W., Chaiyasit N., et al. About one-half of early spontaneous preterm deliveries can be identified by a rapid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) bedside test at the time of mid-trimester genetic amniocentesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(15):2414–2422.
  44. Lee S. E., Kim S. C., Kim K. H., Yoon M. S., Eo W. K., Kim A., et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;55(4):539–544. doi: 10.1016/j.tjog.2015.04.007.
  45. Nadeau-Vallee M., Obari D., Quiniou C., Lubell W. D., Olson D. M., Girard S., et al. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016;28:37–51.
  46. Hatakeyama Y., Miura H., Sato A., et al. Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016;95(10):1136–1142.

47. Jia X. Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2014;59(3-4):154–160.
48. Cetin O., Karaman E., Boza B., Cim N., Sahin H. G. Maternal serum calponin I level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2017;26:1–10.
49. Sharony R., Dayan D., Kidron D., et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;293(4):767–770.
50. Hudić I., Stray-Pedersen B., Szekeres-Bartho J., et al. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;109:36–40.
51. Isik H., Aynioglou O., Sahbaz A., et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;35(7):676–680.
52. Soghra K., Zohreh S., Kobra A. K., Reza M. M. Single measurement of salivary estriol as a predictor of preterm birth. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2014;17(5):730–734.
53. Gunko V. O., Pogorelova T. N., Linde V. A. Proteomic profiling of the blood serum for prediction of premature delivery. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(6):829–832. doi: 10.1007/s10517-016-3522-z.
54. Baraldi E., Giordano G., Stocchero M., et al. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS ONE*. 2016;11(10):p. e0164211. doi: 10.1371/journal.pone.0164211.
55. Cecatti J. G., Souza R. T., Sulek K., et al. Use of metabolomics for the identification and validation of clinical biomarkers for preterm birth: Preterm SAMBA. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1)
56. R. Menon, L.S. Richardson, M. Lappas, Fetal Membrane Architecture, Aging and Inflammation in Pregnancy and Parturition, *Placenta* 79 (2018) 40–45.
57. L.S. Cox, C. Redman, The role of cellular senescence in ageing of the placenta, *Placenta* 52 (2017) 139–145, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.116>.
58. L. Hatt, M. Brinch, R. Singh, K. Moller, R.H. Lauridsen, J.M. Schlutter, N. Ulbjerg, B. Christensen, S. Kolvraa, A new marker set that identifies fetal cells in maternal circulation with high specificity, *Prenat. Diagn.* 34 (11) (2014) 1066–1072.

59. R. Singh, L. Hatt, K. Ravn, I. Vogel, O.B. Petersen, N. Ulbjerg, P. Schelde, Fetal cells in maternal blood for prenatal diagnosis: a love story rekindled, *Biomarkers Med.* 11 (9) (2017) 705–710.
60. Elovitz M. A., Anton L., Bastek J., Brown A. G. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015;212(6):782–782.e5.
61. Koullali B., Oudijk M. A., Nijman T. A., Mol B. W., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;21(2):80–88.
62. Varol F, Er N., Süt N., Sayin C. N. A local study on antenatal features of preterm births at 26-32 versus 33-36 weeks of pregnancy. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 2018;24(1):1–6.
63. Kaplan Z.A.O., Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of preterm birth: Maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: An updated overview. *J. Pregnancy.* 2018;2018:8367571.