

# Uterin Arter Doppler Bulguları ve Maternal Serum D-Dimer Seviyelerinin Erken Doğum Öngörüsündeki Rolü

Fehmi Yazıcıoğlu, Ruşen Oran, Bestami Özsoy, Mehmet Aygün, Osman Nuri Özyurt,  
Reyhan Demirbaş, Ziya Çebi

*Süleymaniye Doğumevi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul*

## Özet

**Amaç:** Erken doğum tehdidinde serum D-dimer seviyeleri ile uterin arter Doppler bulgularının prognoz tayinindeki rollerinin saptanması.

**Yöntem:** Prospektif kohort tasarımlı çalışmamıza 30.01.2004 ile 20.07.2006 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğum servisinde erken doğum tehdidi nedeniyle yatırılan olgular dahil edildi. Tüm olgularda Bishop skorlama, abdominal ultrasonografi ile serviks boyu ölçümü, kardiyotokografi, bilateral uterin arter Doppler tetkiki ve serum D-dimer düzeyleri tayini yapıldı. Gebelik sonuna kadar izlenen olgular, 37. gebelik haftası öncesinde ve sonrasında doğum yapan gruplara ayrılarak, her iki grup arasında EDT nedeni ile hospitalizasyon esnasında saptanan parametreler açısından farklılık olup olmadığı irdelendi. Anlamlı farklılık gösteren parametreler çoklu lojistik regresyon analizine tabi tutuldu. Tüm istatistik analizler Cruncher Statistical System – NCSS 2000(Mc Graw Hill) yazılımı yardımı ile yapıldı.

**Bulgular:** Değerlendirmeye alınan toplam 74 olgudan 15'i (%20.27) 37. haftadan önce 59'u (%79.73) 37. haftadan sonra doğum yaptı. Bishop skorları, ultrasonografik serviks boyu ve sağ ve sol uterin arter RI değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p = 0.225; 0.59; 0.622$  ve  $0.331$ ). Maternal serum D-dimer düzeyi geometrik ortalaması preterm doğum grubunda  $1502.57$  ng/ml, term doğum grubunda  $1052.41$  ng/ml bulundu ( $p=0.023$ ). Bilateral uterin arterlerde diastolik çentikleşme (UAÇD) ED grubunda 4 (%26.7) olguda, kontrol grubunda 2 (%3.4) olguda izlendi. [ $p=0.013$ , RR:4.12 (1.88-9.01)]. Çoklu regresyon analizi sonrası sadece UAÇDde gruplar arasında anlamlı farklılık sebat etti. Bilateral UAÇD bulgusunun duyarlık, özgünlük, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri sırası ile 0.27; 0.97; 0.67 ve 0.84 idi.

**Sonuç:** D-dimer ve uterin arter Doppler sonografisi erken doğum öngörüsünde gelecek vaat eden iki parametredir. Ancak rollerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Erken doğum tehdidi, serum D-dimer düzeyi, uterin arter Doppler bulguları.

## *The role of uterine artery Doppler and maternal serum D-dimer levels in prediction of preterm labor*

**Objective:** To determine the role of uterine artery Doppler findings and serum d-dimer levels in prediction of preterm labor in women hospitalised for threatening preterm labor.

**Methods:** 15 (20.27%) and 59 (79.73%) of 74 pregnant women delivered before and after 37 completed weeks respectively. Ultrasonographic length of the cervix, Bishop scores and uterine artery RI values were not significantly different ( $p = 0.225; 0.59; 0.622$  and  $0.331$ ) between both groups. Maternal serum d-Dimer geometric means were  $1502.57$  ng/ml and  $1052.41$  ng/ml in preterm and term delivery groups respectively. ( $p=0.023$ ) 4 (%26.7) women in the preterm versus 2 (%3.4) in the term delivery group had bilateral diastolic notches. [ $p=0.013$ , RR:4.12 (1.88-9.01)]. Multiple logistic regression analysis revealed bilateral diastolic notch-

es in the uterine arteries as the only significant factor for prediction of preterm delivery with a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 0.27; 0.97; 0.67 and 0.84 respectively.

**Results:** This prospective cohort study was conducted in the perinatology unit of the Süleymaniye Maternity Hospital during 30.01.2004 thru 20.07.2006. Pregnant women hospitalised for threatening preterm labor were evaluated with Bishop's cervical score, cardiotocography, cervical length measurement by abdominal ultrasound, bilateral uterine artery Doppler and measurement of serum d-dimer levels. After delivery patients characteristics were compared between women who delivered before completed 37 weeks and those who delivered later. Parameters with significant difference between the two groups were used in a logistic regression model to adjust for confounding. All statistical work was done with Cruncher Statistical System – NCSS 2000 (McGraw Hill) software.

**Conclusion:** Maternal serum d-Dimer levels and uterine artery Doppler characteristics are two promising parameters that might be helpful to predict preterm delivery. But our conclusions need to be substantiated by large scale prospective studies before to be recommended for routine clinical use.

**Keywords:** Preterm labor, uterine artery Doppler, serum D-dimer level.

## Giriş

Erken doğum eylemi; gebeliğin 20-37. haftaları arasında, 10 dakikada üç veya daha fazla rahim kasılmasının olması ve bu duruma ilerleyici rahim ağzı değişikliklerinin eşlik etmesi veya rahim ağzındaki açılmanın 2 cm ve/veya daha fazla olması veya rahim ağzındaki silinmenin % 80 veya daha fazla olması durumudur.<sup>1-3</sup> İlerlemiş neonatal bakıma rağmen, konjenital malformasyonlar hariç tutulduğunda perinatal ölümlerin % 70-80 kadarı erken doğan bebeklerde gözlenmektedir.<sup>4</sup> Buna karşın erken doğum eylemini önceden tahmin etmede yeterli gelişme sağlanamamıştır. Erken doğum tehdidi tablosu ile kliniğe başvuran ve yatırılarak izlenen gebelerin ancak küçük bir kısmında gerçekten erken doğum husule gelmekte, geri kalanlar için personel, kaynaklar ve zaman boşa harcanmış olmaktadır.

Preterm doğum, neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Yaklaşık olarak doğumların %5-15'ini preterm doğumlar oluşturmaktadır.<sup>5-8</sup> Bu nedenle, preterm doğum için yüksek riskli grubun belirlenmesi kadın hastalıkları ve doğum branşının en önemli konularının başında gelmektedir.

Her ne kadar literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu erken doğumla klinik veya subklinik bir enflamasyonu ilişkilendirse de çoğu kez tanımlanması güç bir olgu olan sessiz plasental ablasyonun da erken doğum olguların

bir kısmından sorumlu olabileceğini öne süren yayınlar mevcuttur.<sup>9</sup>

Biz çalışmamızda erken doğum tehdidi (EDT) ön tanısı alan olgular içerisinde erken doğum riski yüksek bir subgrubu tanımlama da Bishop skoru ve serviks boyu gibi klasik parametreler yanında sessiz bir plasental ablasyonun da habercisi olabilecek umbilikal ve uterin arter Doppler bulguları ile maternal serum D-dimer seviyelerinin oynayabileceği rolü belirlemeyi amaçladık.

## Yöntem

Çalışmamız prospektif kohort çalışma formatında planlandı ve 30.01.2004 ile 20.07.2006 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğum servisinde erken doğum tehdidi nedeniyle yatırılarak izlenen olgular dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :Gebelik haftasının 20-35. haftalar arasında olması, 10 dakikada 3 veya üzerinde uterus kontraksiyonunun saptanmış olması, tek fetus, USG ve/veya NST de fetal kalp atımının pozitif olması idi. Hariç tutma kriterleri: erken membran rüptürü, ablasyon, fetal distres, olguların travayın aktif fazında olması idi.

Erken doğum tehdidi nedeniyle kliniğimize yatışı yapılan ve belirlenen kriterlere uyan tüm olgulara rutin tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben

komplet fizik muayene yapıldı. Vajinal tuşe ile Bishop skor tayini yapıldı. Hemogram, tam idrar tahlili, kan grubu ve serum D-dimer düzeyi tayini için kan ve idrar örnekleri alındı. D-dimer tayini aynı gün içerisinde ELISA yöntemi kullanılarak VIDAS D-dimer Exclusion test (bioMérieux Clinical Diagnostics, Marcy l'Etoile, Fransa) kitleri ile saptandı.

Olguların yatış dosyalarından yaş, gravide, parite, abortus sayıları, 10 dakikadaki kontraksiyon sıklığı kaydedildi. Olgulara uygulanan tedavi protokolleri, tedavi süreleri ve komplikasyonlar not edildi. Rutin tokoliz protokolü çerçevesinde erken doğum tehdidi tanısı konulan gebelerin tümüne 30 dakika içerisinde gidecek biçimde 1000 cc %5 dekstrozu içerisinde Laktatlı Ringer solusyonu ve 10 mg diazepam İM ile hidrasyon ve sedasyon uygulandı. Bu işlemi takiben kontraksiyonlar devam ettiği takdirde nifedipine 10 mg caps 4x2 per os 48 saat süreyle uygulandı. Cevapsız olgularda 32. gebelik haftasından önce 2. seçenek olarak 48 saat süreyle Indomethacine (1x 100 mg rektal yükleme dozu, 4x50 mg per os idame dozu), 32. haftadan sonra ritodrine (100 mcg/dak başlangıç dozu, cevap alınana kadar her 20 dakikada 1 50 mcg/dak artırma, 350 mcg/dak seviyesine ulaşıldığı halde cevap alınmaz ise stoplanır) uygulandı.

Olgulara, kliniğimiz bünyesindeki prenatal tanı ünitesinde, yüksek rezolüsyonlu görüntüleme ile (General Electric MD 400 5 Mhz abdominal prob ve Voluson 730 Expert 7 Mhz abdominal prob) fetal anomali taraması, komplet fetal biometri, servikal uzunluk ölçümü ile fetal ve maternal Doppler ölçümleri yapıldı. Ölçümlerde sağ ve sol uterin arterler rezistans RI ve PI değerleri, sağ ve/veya sol uterin arterlerde çentik varlığı, umbilikal arter RI ve PI değerleri ve diastolik akım kaybı ve ters akımın varlığı not edildi.

Tahmini doğum tarihinin aşımını takiben çalışmamıza dahil edilen olgulara telefon edildi; ulaşılabilen olgulara standardize edilmiş röportaj formu ile şu sorular soruldu: doğum tarihi, doğum kilosu, neonatal dönemde yenidoğan

yoğun bakım gereksiniminin olup olmadığı, doğumdan sonra farkedilen konjenital anomalinin olup olmadığı, doğum şekli ve endikasyonu, doğumun gerçekleştiği merkez, gebeliğinde meydana gelen ek problemler ve bu nedenle hospitalizasyonun gerekip gerekmediği, şu anda çocukta mevcut problemler, doğum sırasında ve sonrasında annede mevcut problemler.

Çalışmaya dahil edilen olguların, doğum anındaki gebelik haftaları saptanarak, olgular 37. gebelik haftasından önce ve 37. gebelik haftasından sonra doğuran gruplar olmak üzere ikiye ayrıldı. Çalışmamızın istatistiksel analizleri Number Cruncher Statistical System - NCSS 2000 (Mc Graw Hill) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Çok değişkenli çözümlemede, lojistik regresyon analizi ile 37. gebelik haftasından önce ve 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşen doğumları etkileyen faktörler araştırılmış, bu değişkenlerin tek başına ve birlikte olduğu durumlar nitelenmiş ve tanısal değerlerini belirlemede duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri, testin doğruluğu ve görel riskleri (RR) hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya 30.01.2004 ile 20.07.2006 tarihleri arasında dahil edilme kriterlerine uyan toplam 85 olgu dahil edildi. Bu olgulardan 11'i yanlış telefon numarası verilmesi veya adres değişikliği nedeniyle ulaşılamaması sonucu röportaj formu doldurulamaması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak çalışma 74 olgu ile tamamlandı.

Olgulardan 15'i (%20.27) 37. gebelik haftasından önce (preterm doğum grubu), 59'u

(%79.73) 37. gebelik haftasından sonra (term doğum grubu) doğum yapmış idi. Preterm doğum grubundaki hastaların 9'unun doğumu vajinal yolla, 6'sının doğumu sezaryen ile gerçekleşmiş idi. 2 olgunun endikasyonu makat prezentasyonu, 3 olgunun mükerrer sezaryen, 1 olgunun ise elektif sezaryen idi. Tüm olgular travayın aktif fazında sezaryen operasyonuna alınmışlardı.

Her iki grup demografik faktörler ve başvuru anındaki gestasyonel gün açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Hemogram parametrelerinden ortalama trombosit hacmi erken doğum grubunda anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 2). Bishop skor, servikal uzunluk, tokoliz süresi ve ortalama kontraksiyon sıklığı açılarından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Preterm doğum grubu ile term doğum grupları arasında, D-dimer, sağ ve sol uterin arterler RI ve PI değerleri ile umbilikal arter RI ve PI değerleri karşılaştırıldığında D-dimer geometrik ortalama değerlerinin anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Preterm doğum grubunda D-dimer ortalama değeri 1502.57 ng/ml iken, term doğum grubunda D-dimer ortalama değeri 1052.41 ng/ml idi ( $p=0.023$ ) (Tablo 4).

Her iki grup, uterin arterlerde saptanan çentik açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığın-

**Tablo 1.** Preterm ve term doğum gruplarında demografik özelliklerin dağılımı.

	<37 Hafta	>37 Hafta	t değeri	p değeri
Yaş	26.8±4.3	26.85±5.63	-0.03	0.976
Gravida	2.67±1.8	2.44±1.7	0.45	0.652
Parite	1.2±1.15	0.88±1.02	1.06	0.295
Abortus	0.47±0.92	0.58±1.21	-0.33	0.744
BAGG	213.13±33.36	227.66±20.99	-1.61	0.126

Değerler median ± standart sapma olarak verilmiştir. BAGG: başvuru anındaki gebelik günü

**Tablo 2.** Preterm ve term doğum gruplarında hemogram verilerinin dağılımı.

	< 37 hafta	> 37 hafta	t değeri	p değeri
Hct	33.47± 3.57	33.64±3.83	-0.15	0.878
MCV	87.75±5.32	87.26±5.32	0.32	0.751
WBC	12.64±2.74	11.44±3.04	1.39	0.169
PLT	256.4±66.25	226.07±67.66	1.56	0.124
MPV	8.46±1.25	9.96±1.79	-3.05	0.003

Hct: hematokrit, MCV: ortalama eritrosit hacmi, WBC: akyuvar, PLT: trombosit, MPV: ortalama trombosit hacmi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Tablo 3.** Preterm ve term doğum gruplarında tokoliz süresi (saat).

	< 37 hafta	> 37 hafta	t değeri	p değeri
Tokoliz süresi (saat)	36.0±27.44	39.97±35.19	-0.41	0.686
Kont. Frekans	3.6±2.41	3.78±1.69	-0.34	0.739
Bishop skor	2.4±2.03	1.8±1.62	1.22	0.225
Servikal Boy	34.0±7.38	34.98±5.96	-0.54	0.59

Kardiyotokografide 10 dakikada görülen kontraksiyon sayısı, Bishop skoru ve ultrasonografik serviks ölçümü (mm) dağılımı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Tablo 4.** Preterm ve term doğum gruplarında serum D-dimer (ng/ml) (geometrik ortalama), bilateral uterin arter ve umbilikal arter Doppler indekslerinin dağılımı.

	<37 Hafta	>37 Hafta	t	p
	Ort±SS	Ort±SS		
D-Dimer	1502.57	1052.41	2.32	0.023
Sağ UA PI	0.86±0.4	0.83±0.35	0.37	0.714
Sağ UA RI	0.54±0.13	0.52±0.12	0.50	0.622
Sol UA PI	0.95±0.45	0.91±0.52	0.33	0.741
Sol UA RI	0.58±0.15	0.54±0.12	0.98	0.331
Umb A PI	1.07±0.41	0.97±0.24	0.93	0.368
Umb A RI	0.65±0.15	0.65±0.17	0.10	0.92

UA: uterin arter, Umb A: umbilikal arter, PI: pulsatilite indeksi, RI: rezistans indeksi, değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

da, sağ uterin arterde saptanan çentik açısından her iki grup arasında fark gözlenmezken, sol uterin arter ve bilateral uterin arterde saptanan çentik açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmektedir. Ayrıca sağ veya sol uterin arterde saptanan çentik açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 5).

Bağımlı değişken olarak, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumu, bağımsız değişken olarak, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreleri dahil ettiğimiz çoklu lojistik regresyon analizi modelinde, D-dimer'in anlamlılığını koruyamadığını ancak bilateral uterin arterde çentik pozitifliğinin anlamlı-

lığını koruduğunu saptadık. Çoklu lojistik regresyon analizinde, bilateral uterin arterde çentik pozitifliği için OR değeri 12.667 (%95 GA, 2.017-79.533 ) bulunmuştur (Tablo 6).

Yapılan çoklu regresyon analiz modelinde anlamlı bulunan, bilateral uterin arterde çentik pozitifliğinin tanısal değerini belirleyebilmek amacıyla, çentik 'var' bulgusunun duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve risk oranları değerlendirildi. Bu değerlendirmede bilateral uterin arterde çentik 'var' bulgusunun duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk sırasıyla 0.27, 0.97, 0.67, 0.84 ve 0.82 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 5.** Preterm ve term doğum gruplarının uterin arterlerde saptanan çentik (notch) sıklığının dağılımı.

		<37 Hafta		>37 Hafta		P
Sağ UA	Normal	11	%73.3	54	%91.5	0.075
	Çentik	4	%26	5	%8.5	
Sol UA	Normal	11	%73	56	%94.9	0.027
	Çentik	4	%26	3	%5.1	
Bilat UA	Normal	11	%73.3	57	%96.6	0.013
	Çentik	4	%26	2	%3.4	
Her UA	Normal	11	%73.3	53	%89.8	0.110
	Çentik	4	%26.7	6	%10.2	

UA: Uterin arter, Bilat: Bilateral, Her: Herhangi bir

**Tablo 6.** Lojistik regresyon analizi.

	Katsayı	Std. Hata	p	OR	%95 GA
d-Dimer	-0.001	0.001	0.059	0.999	0.998-1.00
Bilateral UA	2.539	0.937	0.007	12.667	2.017-79.53
Hunileşme	9.048	25.923	0.727	8.63	0.028-98.82

UA: uterin arter, OR: olasılık rasyosu

**Tablo 7.** Uterin arterde çentik (+) bulgusunun tanısal belirleyiciliği.

Çentik (Notch) +	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	Doğruluk	RR-%95 GA
Sağ UA	0.27	0.92	0.44	0.83	0.78	2.63 (1.05-6.51)
Sol UA	0.27	0.95	0.57	0.84	0.81	3.48 (1.50-8.05)
Bilateral UA	0.27	0.97	0.67	0.84	0.82	4.12 (1.88-9.01)
UA	0.27	0.90	0.40	0.83	0.77	2.33 (0.91-5.90)

UA: uterin arter, PKD: pozitif kestirim değeri, NKD: negatif kestirim değeri, RR: risk rasyosu, GA: güvenilirlik aralığı

**Tablo 8.** D-dimer, uterin arterlerde çentik varlığı ve her iki bulgunun kombinasyonunun preterm ve term gruplardaki dağılımı.

		<37 Hafta		>37 Hafta		P
D-dim(+)	D-dimer +	3	20.0%	7	11.9%	0.414
	D-dimer -	12	80.0%	52	88.1%	
UA	Çentik	4	26.7%	6	10.2%	0.110
	Normal	11	73.3%	53	89.8%	
D-Dim(+)+ UA	Patolojik	1	6.7%	1	1.7%	0.013
	Normal	14	93.3%	58	98.3%	
D-dim(+) veya UA	Patolojik	6	40.0%	12	20.3%	0.110
	Normal	9	60.0%	47	79.7%	

D-dimer (+): serum D-dimer  $\geq$  1700 ng/ml, UA: uterin arter

**Tablo 9.** D- dimer, uterin arterde çentik ve her iki bulgunun kombinasyonunun preterm eylem için tanısal belirleyicilikleri.

	Duy	Özg	PKD	NKD	Doğ	RR -%95 GA
D-dim(+)	0,20	0,88	0,30	0,81	0,74	1,60 (0,54 - 4,69)
Çent(+)	0,27	0,90	0,40	0,83	0,77	2,33 (0,91 - 5,90)
D-dim(+)+ Çent(+)	0,07	0,98	0,50	0,81	0,80	2,57(0,59 - 11,10)
D-dim(+)+ veya Çent(+)	0,40	0,80	0,33	0,84	0,72	2,07(0,85 - 5,03)

D-dim (+): Serum D dimer  $\geq$ 1700 ng/ml, Çent(+): uterin arter Doppler trasesinde diastolik çentik(Notch) varlığı, Duy: duyarlık, Özg: özgüllük, PKD: pozitif kestirim değeri, NKD: negatif kestirim değeri, Doğ: doğruluk (Accuracy), RR: risk rasyosu, GA: güvenilirlik aralığı

D-dimer pozitifliği için 1700 ng/ml eşik değer kabul edildiğinde D-dimer pozitifliği ile uterin arterlerde çentikleşme varlığı kombinasyonunun erken doğum grubunda anlamlı derecede sık olduğu görüldü (Tablo 8). D-dimer pozitifliği ve uterin arter Doppler trasesinde çentik varlığı bulgularının tek tek ve kombine tanısal belirleyicilikleri Tablo 9'da izlenmektedir.

## Tartışma

Pulmoner embolizm, dissemine intravasküler koagülasyon ve plasenta dekolmanı gibi çeşitli klinik durumlarda, plazma D-dimer seviyesi önemli miktarda artmakta ve bu durumlarda uygun bir belirteç olarak kullanılabilir. <sup>10,11</sup> Gebelikte, D-dimer seviyelerinin gebelik haftalarına göre artış gösterdiğinin saptanmasına rağmen, bu konuda geniş serilerde yapılmış, aydınlatıcı ve güçlü çalışmalar bulunmamaktadır.

Kline ve ark. tarafından 50 olgu ile başlanıp 18 olgu ile tamamlanan çalışmada ortalama

plazma D-dimer konsantrasyonu prekonsepsiyonel dönemde 430 ng/ml, 1. trimesterde 579 ng/ml, 2. trimesterde 832 ng/ml, 3. trimesterde 1159 ng/ml olarak saptanmıştır. <sup>12</sup>

Francalanci ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada da D-dimer plazma konsantrasyonlarının gebelik haftasına göre artış gösterdiği saptanmış ve hamile olmayan sağlıklı kadınlara göre 2. ve 3. trimester D-dimer seviyelerinin anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiştir. <sup>13</sup>

Chabloz ve ark. tarafından D-dimer ve thrombocyte activating factor inhibitor (TAFI) seviyelerinin korelasyonunun belirlenmesi amacıyla yapılan diğer bir çalışmada ise D-dimer seviyelerinin 5-95. persentil değerleri 1. trimesterde 139-602 ng/ml, 2. trimesterde 291-1231 ng/ml, 489-2217 ng/ml saptanmıştır. Doğum anında ise seviyenin 678 ile 5123 ng/ml arasında değiştiği saptanmış ve ortalama değer 1581 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ancak bu değerlerin istatistiksel anlamlılığı belirtilmemiştir. <sup>14</sup>

Haznedaroğlu ve ark. tarafından yapılmış preterm doğumda hemostatik belirteçlerin incelendiği çalışmada, plasma D-dimer seviyeleri preterm doğum grubunda  $203.2 \pm 127.4$  ng/ml, sağlıklı gebe grubunda  $69.5 \pm 25.1$  ng/ml, gebe olmayan sağlıklı kadın grubunda  $34.2 \pm 7.6$  ng/ml saptanmış olup, preterm doğum grubundaki D-dimer seviyesinin, hem sağlıklı gebe grubunun hem de sağlıklı kadın grubunun D-dimer seviyelerinden anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır.<sup>15</sup>

Yine preterm doğumda D-dimer'in kullanımını amaçlayan diğer bir çalışmada, preterm doğum grubunda ortalama plasma D-dimer seviyesi 2544 ng/dl saptanarak, 40. gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin plasma D-dimer seviyeleri ( $1750 \pm 839$  ng/dl) ile aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur.<sup>16</sup>

Bizim çalışmamızda erken doğum tehdidi nedeni ile hospitalize edilen ve daha sonra preterm doğum yapan grup ile term doğum yapan grup arasında ilk hospitalizasyon esnasındaki serum D-dimer seviyelerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( $1502.57$  ng/ml ile  $1052.41$  ng/ml,  $p=0.023$ ). Ancak bu farklılığın yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde anlamlılığını koruyamadığını belirledik.

Uterin arterlerin anormal Doppler dalga akım formları, uterin kan dolaşımında, mükümler spiral arterlere azalmış trofoblast invazyonuna sekonder meydana gelen artmış impedansı yansıtmaktadır.<sup>17,18</sup> Normal trofoblastik invazyonda yetersizliğin, anormal uteroplasental kan akımına yol açarak, daha sonra klinik olarak ortaya çıkması muhtemel preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve dekolman plasenta ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>19</sup> Preterm eylem ile uterin arter Doppler indekslerinin ilişkisi konusunda yapılan literatür taramasında, olgu gruplarının seçimi, çalışmaların planı, karşılaştırılan parametreler ve istatistiksel yöntemler açısından bizim çalışmamızdan birçok farklılıklar içeren çalışmalar olduğunu saptadık.

Axt-Fliedner ve ark. tarafından yüksek riskli popülasyonda yapılan bir çalışmada 'ciddi sonuçlar' olarak tanımlanan 34 gebelik haftası öncesinde gerçekleşen doğumlar ve/veya IUMF ve/veya dekolman plasenta ile ilişkili preeklampsi ve/veya IUGR gelişiminde bilateral uterin arterlerde çentik saptanmasının sensitivitesi 83, spesifitesi 79, pozitif kestirim değeri 33, negatif kestirim değeri 97 ve RR 12.7 olarak belirlenmiştir.<sup>20</sup>

Park ve ark. tarafından normal popülasyonda gerçekleştirilen ve anormal dalga formu olarak S/D oranının aynı gebelik haftası ortalama S/D oranının 2 SD üstü ve/veya diastolik çentik saptanması şeklinde dizayn edilen çalışmaları, 34. gebelik haftası altında gerçekleşen doğumların anormal dalga formuna sahip olgularda anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca preterm doğum için tek taraflı anormal bulgunun RR değeri 2.67 (1.24-5.74), çift taraflı anormal bulgunun RR'si 5.88 (2.46-14.07) olarak saptanmıştır.<sup>21</sup>

Anormal dalga formunun, herhangi bir uterin arterde erken diastolik çentik saptanması olarak tanımlandığı ve yüksek riskli bir popülasyonda yapılan diğer bir çalışmada, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum oranı normal grupta %16, anormal grupta %41 oranında gerçekleşmiş ve OR 7.9 (4.6-13) olarak saptanmıştır.<sup>22</sup>

Yine yüksek riskli bir grupta, Agarwall ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada term doğum grubu ile preterm doğum grupları arasında RI, PI değerleri ve S/D oranlarının anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Term doğum grubunda ortalama S/D oranı  $2.16 \pm 0.38$ , ortalama RI değeri  $0.36 \pm 0.14$  ve ortalama PI değeri  $0.44 \pm 0.17$  iken preterm doğum grubunda bu değerler sırasıyla  $2.56 \pm 0.20$ ,  $0.65 \pm 0.09$  ve  $0.54 \pm 0.21$  olarak bulunmuştur. Bu değerler için ROC eğrisi kullanıldığında, preterm doğum tahmininde en değerli parametrenin %95.8 duyarlılık, %87.7 özgüllük, %70 pozitif kestirim değeri

ri, %84 negatif kestirim değerine sahip olan RI değeri olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup>

Normal olgularda yapılan diğer bir çalışmada ise uterin arter PI değerlerinin 33. gebelik haftasından önce doğum yapan grupta term doğum yapan gruba göre daha yüksek olduğu, ancak ROC eğrisinde tek başına veya diğer anlamlı parametrelerle kombinasyonun tanısal değeri etkilemediği saptanmıştır.<sup>24</sup>

Yine Spencer ve ark. tarafından normal popülasyonda yapılan bir çalışmada preterm doğum grubunun PI değeri ortalama 1.06 (0.6-2.05) iken term doğum grubunun ortalama değeri 1.02 (0.49-3.2) olarak saptanmıştır.<sup>25</sup>

Irion ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş diğer bir çalışmada ise protodiastolik çentik, peak sistolik/protodistolik akım oranı >2.5, peak sistolik/end diastolik akım oranı >90 persentil, RI≥0.58 olarak tanımlanan anormal uterin arter akım dalga formlarının spontan preterm doğumda prediktif değerinin olmadığını belirtmişlerdir.<sup>26</sup>

Bizim çalışmamızın sonucuna göre ise preterm ve term doğum grupları arasında uterin arter RI ve PI değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Uterin arterlerde saptanan prediastolik çentik açısından gruplar karşılaştırıldığında, sol uterin arterde predistolik çentik saptanma sıklığı preterm doğum grubunda %26.7 (4 olgu), term doğum grubunda ise %5.1 (3 olgu) olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.027). Bilateral uterin arterde predistolik çentik saptanan olgularda da preterm doğum oranı anlamlı şekilde yüksek idi (%26.7 ile %3.4, p=0.013). Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanan parametrelerin dahil edildiği çoklu regresyon analizinde ise anlamlılığı devam eden parametrenin bilateral uterin arterde prediastolik çentik pozitifliği olduğu saptandı.

Çalışmamızda yüksek riskli bir grup ile tümüyle normal bir grup karşılaştırılmamış, aksine erken doğum tehdidiyle hospitalize edilmiş yüksek riskli bir grubun içerisinde gerçekten er-

ken doğum yapanlar ile yapmayanlar karşılaştırılmıştır. Keza çalışmaya katılan toplum olgu sayısı da relatif olarak düşüktür. Literatür bulguları ile farklılıkların öncelikle bu iki nedenden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bilateral uterin arterde prediastolik çentik için OR 12.677 (2.017-79.533) olarak saptanmıştır. Ancak bu bulgunun tanısal değerinin belirlenmesi amacıyla yapılan işlemler sonucunda duyarlılık 0.27, özgüllük 0.97, pozitif kestirim değeri 0.67, negatif kestirim değeri 0.82 ve RR 4.12 (1.88-9.01) olarak saptandı. Düşük duyarlılık bu bulgunun preterm doğumda belirteç olarak kullanımı sınırlamakla beraber bu konuda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar ile tanısal değerinin irdelenmesi gerekmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda maternal serum D-dimer düzeyinin preterm doğum grubu ile term doğum grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği ancak bu anlamlılığın çoklu regresyon analizinde devam etmediği görüldü. Uterin arter dalga formu analizinde bilateral uterin arterde prediastolik çentik saptanmasının preterm doğum için OR değerini 12 (2.017-79.533) kat arttırdığı hesaplandı. Ancak bu bulgunun düşük duyarlılığı, klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu bulguların daha geniş olgu grubunda yapılacak ileri çalışmalarla irdelenmesiyle daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Herron MA, Katz M, Creasy R. Evaluation of a preterm birth prevention program: preliminary report. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 452-6.
2. Creasy RK. Preterm labor and delivery: Maternal fetal medicine 3. Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; Ch 33. 1994: 494.
3. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 814.
4. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A multicenter study of preterm weight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-84.



5. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 687-704.
6. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996; 1465-80.
7. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21 st Edition. 2001; 689-727.
8. Joyce AM, Kenneth DK, Donna MS, Bernard G, Marian FM. Annual summary of vital statistics - 2003. *Pediatrics* 2005; 115: 619-34.
9. Haris BA, Gore H, Flowers CE. Peripheral placental separation: a possible relationship to premature labor. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 774-8.
10. Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989; 71: 65-70.
11. Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP. Measurement of cross-linked fibrin derivatives in plasma: an immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 882-7.
12. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005; 51: 825-9.
13. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78: 399-405.
14. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150-2.
15. Haznedaroğlu Ş, Özcan T, Malkoç S, Gökmen O, Haznedaroğlu İ. C, Kirazlı Ş. Hemostatic markers in preterm labor. *Throm Res* 1997; 86: 89-90.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 235-8.
17. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5: 47-65.
18. Voight HJ, Becker V. Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency. *J Perinat Med* 1992; 20: 139-47.
19. DeWolf F, DeWolf-Peeters C, Bronsens I, Robertson W. B. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 58-70.
20. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, et al. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 53-8.
21. Park YW, Lim JC, Kim YH, Kwon HS. Uterine artery doppler velocimetry during mid-second trimester to predict complications of pregnancy based on unilateral or bilateral abnormalities. *Yonsei Med J* 2005; 46: 652-7.
22. El-Hamed A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 137-45.
23. Agarwal N, Suneja A, Arora S, Tandon OP, Sircar S. Role of uterine artery velocimetry using color-flow Doppler and electromyography of uterus in prediction of preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 402-8.
24. Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorgiou AT, Nicolaidis KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 301-5.
25. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaidis KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949-53.
26. Irion O, Mase J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-9.