

# Preterm Eylem ve Preterm Erken Membran Rüptüründe Serum Ferritin Düzeyleri

## Serum Ferritin Levels in Preterm Labor and Preterm Rupture of Membranes

<sup>1</sup>Emine Nuray Ulular, <sup>2</sup>Salim Erkaya, <sup>3</sup>Neslihan Yerebasmaz, <sup>4</sup>Burak Karadağ

<sup>1</sup>Adana Özel Medline Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana  
<sup>2</sup>T.C.S.B Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara  
<sup>3</sup>T.C.S.B Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara  
<sup>4</sup>T.C.S.B Erbaa Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat

### Özet

Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen günümüzde preterm doğum (PD) ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) insidansı azaltılamamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylem (PE) 'in etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Bir akut faz reaktanı olan ferritin, akut enflamasyon ve enflamatuar süreçte yükselmektedir. Çalışmanın amacı, 25-37. gebelik haftasındaki PE ve PEMR olgularındaki serum ferritin düzeylerinin aynı haftalardaki sağlıklı gebelerdeki serum ferritin düzeylerine göre yüksek olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamıza 25-37. gebelik haftasında olan 51 sağlıklı gebe, 51 PE ve 51 PEMR tanısı alan gebe dahil edildi. Hemogram ve ferritin ölçümleri için venöz kan alındı. Her üç gruptaki olguların serum ferritin, hemoglobulin, beyazküre ve platelet değerleri karşılaştırılmıştır. Hem PE grubunun hem de PEMR grubunun ferritin değerleri (sırasıyla 14.71±14.70 ve 12.29±10.89) sağlıklı gebe grubuna göre (6.05±4.33) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,005). Ancak PE grubu ile PEMR grubunun ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Sonuç olarak, bir akut faz reaktanı olan ferritin, enfeksiyonun yüksek sıklıkla eşlik ettiği PE ve PEMR olgularında yükselmektedir. Serum ferritin düzeyi bu olguların tanısında ve izleminde güvenli bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Preterm eylem, preterm erken membran rüptürü, ferritin

### Abstract

Despite major advances in the field of obstetrics and progress of other obstetric complications, current treatment modalities are not able to decrease the incidence of preterm labor (PL) and preterm premature rupture of membranes (PPROM). Recent studies support the role of infection in the etiology of PL. As an acute phase reactant ferritin levels increase in acute inflammation and inflammatory process. The aim of this study is to compare serum levels of ferritin in patients with PL and PPRM at 25-37th weeks of gestation and healthy controls. This study includes 51 healthy women and 51 patients with PL and/or PPRM. Venous blood samples were taken for measurement of complete blood count and ferritin values. Serum ferritin, hemoglobin, white blood cell and platelet values of three groups were compared. In both PL group and PPRM group serum ferritin levels were higher than control group (14.71±14.70, 12.29±10.89 and 6.05±4.33 respectively) and the difference was statistically significant (p<0.005) but serum ferritin levels showed no statistically significant difference between the PL and PPRM groups. In conclusion, ferritin as an acute phase reactant increases in PL and PPRM patients. Serum ferritin levels can be used as a marker in diagnosis and follow up of these patients.

**Key words:** Preterm labor, premature rupture of membranes, ferritin

### GİRİŞ

Preterm eylem (PE), yenidoğanda konjenital anomalilerden sonra en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde preterm doğum (PD), toplam doğumların % 7-8'ini oluşturmaktadır (1). Diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma gözlenirken, obstetrik alanındaki tüm gelişmelere ve ilerlemelere rağmen, PE ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) insidansı azaltılamamaktadır (2). Prematürite ile ilişkili hastalıklar fetal ve neonatal ölümlerin yaklaşık %70'inden fazlasının nedenidir. Yenidoğan (doğum ile 1 ay arası) ölümlerinin, 2002 yılında yaklaşık % 40'ı ve bebek ölümlerinin (doğum ile 1 yıl arası) %25'i preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde olmuştur (3).

Preterm doğumların %80'i spontan PE ve PEMR nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümün nedenini maternal ve fetal sorunlar oluşturmaktadır (4,5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, PE'nin etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasenta zarlarında subklinik enfeksiyonun, koryoamniyotik zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamniyonitin ve histolojik enfeksiyonun etiyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır (2,4,6). PD yapan gebelerin plasenta zarlarında, termde doğum yapan gebelere oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizmalar izole edilmiştir (4). Histolojik koryoamniyonit ise, PD yapan gebelerin %9-14'ünde, term doğum yapan gebelerin %4-16'sında rastlanmaktadır (4). PE ve enfeksiyon arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bu

iki bulgu her zaman birlikte görülmemektedir. PE ile beraber subklinik enfeksiyonun saptanması halinde bu olguların tedaviye dirençli olduğu ve eylemin sıklıkla PD ile sonuçlandığı saptanmıştır (4). Gebelerin %2-3'ünde amniyon kesesinin açılması 37. gebelik haftasından önce olmakta ve bu da anne ve fetüste enfeksiyona neden olabilmektedir. Geleneksel tanı yöntemlerinden olan nitrazin ve ferning testi yüksek yanlış negatif ve pozitif hıza sahiptir (7,8). Çalışmalar, spontan PD'yi tahmin etmede yararlı olduğu ileri sürülen servikovajinal fetal fibronektin, serviksin transvajinal ultrasonografi (USG) ile ölçümü ve bakteriyel vajinozis (BV), intraservikal veya intraamniyotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan ve dolaylı tanınması gibi özellikli tekniklere yönelmiştir (9-13). Amniyon sıvısının amniosentezle alınıp mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır. Ancak bu işlemin invaziv olması ve sonuçlarının geç çıkması sık kullanılmasını engellemektedir (14). Son zamanlarda diğer amniyon sıvısı testleri; gram boyama, katalaz aktivitesi, lökositesteraz, lökoatraktan aktivitesi, glikoz, lökosit ve interlökin 6 bakılması, intrauterin enfeksiyon riski yüksek gebelere önerilmektedir (10,14,15). Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden PE'de enfeksiyonu gösterme açısından güvenilir bir test değildir. Yine klinik bir bulgu olan ateş, enfeksiyonun ileri evresinde yükselmektedir (2,4,16).

Serum ferritin düzeyi, total vücut demir ölçümünde önemli bir parametredir ve düşüklüğü demir eksikliği için tanısaldır. Son çalışmalarda ferritin akut faz reaktanı olarak değerlendirilmekte, akut ve kronik enfeksiyonlarda, kardiyovasküler cerrahi, kazalara bağlı doku zedelenmeleri, karaciğer hastalıkları veya kanserlerinde, preeklampside arttığı belirtilmektedir. İkinci ve üçüncü trimester yüksek serum ferritin düzeyinin maternal subklinik enfeksiyonu belirttiği, bu gebelerde PD ve erken membran rüptürü riskinin arttığı ileri sürülmektedir (17-22). Çalışmamızda 25-37. gestasyonel haftalardaki PE ve PEMR olguları ile aynı gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerin serum ferritin düzeylerine göre yüksek olup olmadığı ortaya konmaya çalışıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kontrollü prospektif çalışmaya Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (T.C.S.B.) Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gebe polikliniği, doğumhane, riskli gebelik servisi ve preterm odasında takip ve tedavi edilen yaşları 16-44 arasında değişen ve yaş ortalaması 25,59±5,12 olan 153 hasta alınmıştır. Bu hastalar kontrol grubu (sağlıklı gebe) ve iki ayrı çalışma grubu (PE, PEMR) olmak üzere 51'er kişilik üç gruba ayrılmıştır. Çalışmamıza 25.-37. Gebelik haftasındaki gebe polikliniğimize başvuran 51 sağlıklı

gebe, riskli gebelik servisi, doğumhane ve preterm odasında yatan, 51 PE gebe ve PEMR olan gebe dahil edilmiştir. Çalışma dışı tutulma kriterleri: şiddetli anemi varlığı (Hb<10.5 mg/dl), üriner enfeksiyon, diyabetes mellitus, gestasyonel diyabet, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, kalp hastalığı, hipertiroidi, plasenta previa, abruptio plasenta, çoğul gebelik, polihidroamniyos, akut ateşli hastalık, sigara içimi, fetal distress, ağır intrauterin gelişme geriliği, ölü fetüs, yaşamla bağdaşmayan fetal anomali olarak belirlendi. Çalışmaya alınan olguların yaş, gravida, parite ve gebelik haftası kaydedildi. Gebelik haftasının tayini son adet tarihine (SAT) göre ve USG'ye (fetal biyometrik ölçümlerden; bipariyetal çap, kafa çevresi, femur uzunluğu ve karın çevresi değerleri) göre yapıldı. PE grubu için uterus aktivitesinde artış (20 dakikada 4 veya daha fazla kontraksiyon varlığı) olan, PEMR için kuru spekulum muayenesi ile amniyon sıvı akışının gözlemlendiği gebeler çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubundaki olgulara USG ile fetal biyometri, anomali tayini ve amniyon mayii indekslemesi yapıldı. Sorunsuz gebeler kontrol grubuna alındı.

Hemogram ve ferritin ölçümleri için venöz kan alındı. Hemogram için etilen daimin tetra asetik asit'li tüpe alınan kan örneği 2 saat içinde çalışıldı. Serum ferritin düzeyi için kuru biyokimya tüpüne kan alındı ve kemilüminesans yöntemiyle ölçüm yapıldı. Ferritin düzeyinin normal değerleri 13-150 ng/ml olarak alındı. Bu üç grup hastadan ölçülen Hb (gr/dl), BK (h/µl), Plt (h/µl) ve Ferritin (ng/ml) değerleri ile hastaların yaşları gruplar arasında analiz edilmiştir. Ayrıca sağlıklı gebe, PE ve PEMR gruplarında her grup için SAT'a göre gebelik haftalarındaki ve USG'ye göre gebelik haftalarındaki ferritin değerlerinin analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 15,0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri, p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Analizlere başlamadan önce verilerin birtakım varsayımlara uygunluğu araştırıldı. Normal dağılıma uygunluğun analizi için "Kolmogorov Smirnov Normallik Testi", homojen varyans varsayımının uygunluğu içinse "Levene Test İstatistiği" kullanıldı. İlgili verilerin analizinde varsayımların sağlanıp sağlanmadığı göz önünde bulundurularak uygulanacak teste karar verildi. Sağlıklı gebe, PE ve PEMR gruplarının yaş, Hb (gr/dl), BK (h/µl) ve Plt (h/µl) ortalamalarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANOVA Testi kullanıldı. Bu grupların Ferritin (ng/ml) ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Kruskal- Wallis H Testi'nden yararlanıldı. Grupların ferritin ortalamalarının anlamlı çıkması halinde ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ayrıca sağlıklı gebe, PE ve PEMR gruplarında her grup için SAT'a göre gebelik haftalarındaki ve USG'ye göre gebelik haftalarındaki ferritin ortalamalarının karşılaştırılmasında da yine Tek Yönlü ANOVA Testi'nden yararlanıldı.

**Tablo 1.** Sağlıklı gebe, PE ve PEMR gruplarının yaş, SAT'a göre gebelik haftası, USG'ye göre gebelik haftası, Hb, BK, Plt ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması (Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)

	Sağlıklı Gebe	Preterm Eylem	Erken Membran Rüptürü	p değeri
Yaş (yıl)	26,33±4,54	24,71±5,10	25,75±5,64	0,269
SAT'a göre gebelik haftası	30,43±3,30	32,33±2,26	32,90±3,17	0,318
USG'ye göre gebelik haftası	30,39±5,44	32,27±2,21	32,33±2,99	0,328
Hb(gr/dl)	11,76±0,83	11,55 ± 0,73	11,53±0,96	0,307
BK (h/µl)	9899,80±11438,43	11395,29±3670,6	11552,94±3645,24	0,448
Plt (h/µl)	238411,76±62429,22	254058,82±82131,70	239137,25±68065,27	0,460
Ferritin(ng/ml)	6,05±4,33	14,71±14,70	12,29±10,89	<0,005

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 16-44 arasında değişen ve yaş ortalaması 25,59  $\pm$  5,12 olan 153 hasta alınmıştır. Bu hastalar kontrol grubu (sağlıklı gebe) ve iki ayrı çalışma grubu (PE, PEMR) olmak üzere 51'er kişilik üç gruba ayrılmıştır. Sağlıklı gebe, PE ve PEMR grupları arasında yaş ( $p=0,269$ ), SAT'a göre gebelik haftası ( $p=0,318$ ), USG'ye göre gebelik haftası ( $p=0,328$ ), hemoglobulin (Hb) ( $p=0,307$ ), beyaz küre (BK) ( $p=0,448$ ) ve platelet (Plt) ( $p=0,460$ ) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grupların yaş, SAT'a göre gebelik haftası, USG'ye göre gebelik haftası, Hb, BK, Plt ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması Tablo I de verilmiştir. Sağlıklı gebe, PE ve PEMR grupları arasında ferritin ( $p<0,005$ ) ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Sağlıklı gebe, PE ve PEMR gruplarının ferritin değerlerinin ikili karşılaştırılması yapıldığında hem preterm eylem grubunun ( $p<0,005$ ) hem de preterm erken membran rüptürü grubunun ( $p<0,005$ ) ferritin ortalamaları sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak preterm eylem grubu ile preterm erken membran rüptürü grubunun ferritin ortalamaları ( $p=0,344$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

## TARTIŞMA

Maternal enfeksiyon ve enflamatuvar durumun araştırılması için kullanılan CRP, alkalen fosfataz,  $\beta$ -2 mikroglobulin,  $\alpha$ -2 makroglobulin, serum lökosit sayımı ve formülde sola kayma gibi enfeksiyon belirteçlerinden biri de akut faz reaktanı olan ferritindir. Serum ferritin düzeyi total demir deposunun güvenilir bir göstergesidir (17,23) ve düşüklüğü demir eksikliği için tanısaldır. Başta karaciğer olmak üzere, birçok dokuda sentezlenmektedir. Ferritin oksidatif metabolizmayı aktive ederek vücut savunmasında önemli bir rol oynar. Enflamasyon varlığında akut faz yanıtı olarak arttığı görülmüştür. Akut ve kronik enfeksiyonlarda, preeklampside, kardiyovasküler cerrahiye bağlı doku zedelenmelerinde, karaciğer hasarında ve malignansilerinde, hematolojik malignansilerde, Gaucher hastalığında ve Still hastalığında yükselir (19,24). Serum ferritin düzeyinin akut enflamasyon ve enflamatuvar süreçte oluşan sitokinlere yanıt olarak yükseldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Serum demir düzeyinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve ferritin düzeyinin yükselmesi, ferritinin akut faz reaksiyonuna yanıt olarak yükseldiğini desteklemektedir. Ayrıca konak savunma mekanizmasının bir sonucu olan inflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit bu yükselişte etkindir (20,23,25). Son yıllarda yapılan çalışmalar, PE etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamniyon zarlar acılmasından önce ve sonra oluşan koryoamniyonitisin ve histolojik enfeksiyonun etyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır (2,4,6). PD'lerin azaltılması ve prematüritenin neonatal sonuçlarından korunmak için maternal enfeksiyonun tanınip giderilmesinin, artmış bir önemi vardır. Yapılan çalışmalar serum ferritin düzeyinin preterm eylem ve PEMR'de yüksek olduğunu göstermiştir. İkinci ve üçüncü trimester yüksek serum ferritin düzeyinin maternal subklinik enfeksiyonu belirttiği ve PD ve EMR riskini artırdığı ileri sürülmektedir (17- 22).

Saha ve arkadaşlarının PEMR olan 49 gebe ve PE bulunan 50 gebenin, serum ferritin değerlerini sağlıklı 50 gebe ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; PEMR ve PE olgularının ferritin düzeylerinin (sırasıyla 29.4 ng/ml ve 23.2 ng/ml), kontrol grubunun ferritin değerlerinden (8.6 ng/ml) fazla bulunduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir (26). Goel ve ark. PD riski olan 100 gebe kadını izleme almış, 24. 30. ve 34. haftalarda seri venöz kan örneklerinde serum ferritin düzeyini ölçmüş ve PD olan 24 gebede serum ferritin düzeylerinde yükselme olurken (26. Hafta > 30  $\mu$ gr/dl, 34. Hafta >40  $\mu$ gr/dl) terme

ulaşan 76 gebede ise serum ferritin düzeylerinin azaldığını bildirmiştir (27). Weintraub ve ark. ikinci trimesterde PE nedeniyle kliniğe başvuran 50 gebede serum ferritin düzeylerini incelemiş, serum ferritin düzeyi 30  $\mu$ gr/dl üzerinde çıkan gebelerde PD oranının yüksek olduğunu göstermişlerdir (28). Goldenberg ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada anemisi olmayan 580 gebede 19., 26. ve 36. gebelik haftalarında ferritin değerlerine bakılmıştır. Ferritin değerlerinin ortalaması 19. gebelik haftasında 41.2 ng/ml, 26. Gebelik haftasında 24 ng/ml ve 30. gebelik haftasında 18.1 ng/ml bulunmuştur. Ferritin, akut faz reaktanı olarak değerlendirilmiş ve 26. gebelik haftasındaki yüksek değerlerin PD ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (18). Goldenberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada, 32. gebelik haftasının altından PEMR olan 223 olgu değerlendirilmiştir. İlk başvuruda serum ferritin değerlerinin ortalaması 19.2 ng/ml (SD:29.1) ve doğum öncesi 38.3 mg/ml (SD:54.3) bulunmuştur. İlk başvuru ile doğum öncesi ferritin değerlerinde artış olan olgularda neonatal sepsis oranında artış olduğu öne sürülmüştür (17). Scholl ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, gebelerde özellikle 28. gebelik haftasında artmış serum ferritin değerinin, koryoamniyonitis ve subklinik enfeksiyon için akut faz reaktanı olduğu ve PD ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada 20. gebelik haftasından önce bakılan yüksek ferritin değerinin, anlamlı olmadığı bildirilmiştir (19). Tamura ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada 94 multipar gebeden 24. gebelik haftasında kan örnekleme alınmış, bu gebeler 32. gebelik haftasından önce doğum yapanlar, kontrol grubu olarak da 33-36. ve 37. gebelik haftasından sonra doğum yapanlar olmak üzere ayrılmıştır. Demir, ferritin ve transferin saturasyonu ve sonuçları karşılaştırılmış ve sonuç olarak serum ferritin düzeyleri ve doğumdaki gebelik haftası arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Artmış serum ferritin düzeyleri subklinik enfeksiyon ve PD riski ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir (29).

Ferritin seviyelerinin değerlendirilmesinde özellikle aneminin varolup olmaması önem arz etmektedir. PE ve PEMR olgularında anemi varlığında yüksek ferritin düzeyleri ferritinin akut faz reaktanı olarak değerlendirilmesini gerektirir. Anemik olmayan gebelerde ise değerlendirme klinisyeni biraz daha zorlamaktadır. Ferritinin serum cut-off değerlerinin çok geniş olması (15-150 ng/ml), vücut demir seviyeleri ile ferritin seviyeleri arasında direkt aritmetik bir ilişkinin kurulmamış olması, bizim çalışmamız ve literatürdeki konu ile ilgili araştırmalarda da gördüğümüz gibi PE ve PEMR olgularında normal seyirli gebelere göre tespit edilen yüksek ferritin düzeylerinin normal cut-off değerlerinin arasında olması, tek bir ferritin düzeyiyle değerlendirmenin sağlıklı olmayacağı ancak seri ölçümlerde artış olmasının akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Obstetrik literatürde de konu henüz netleşmemiş gözükmektedir. Sınırlı sayıda araştırmanın mevcut olduğu konuyla ilgili daha fazla prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Normal bir gebelikte genellikle 22. hafta sonrası gözlenen serum ferritin düzeyleri düşme eğilimindedir. Enfeksiyonun etyolojisinde ağırlıklı rol aldığı PE ve PEMR olgularında ise serum ferritin düzeyleri yükselmektedir. Yirmi ikinci hafta sonrası bakılacak serum ferritin düzeyi, sonraki haftalarda gelişebilecek PE, PEMR durumlarında serum ferritin değerlerindeki yükselmeleri değerlendirmek ve dolayısıyla tanı ve takipte klinisyene yardımcı olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Goel A, Jain V, Gupta I, et al. Serial serum ferritin estimation in pregnant women at risk of preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(2):129-32.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Preterm Doğum. Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. (Akman AC; çeviri ed.). Nobel Tıp Kitabevi. Yirmi birinci baskı 2005. 689-727.

- 3) Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 7;53(17):1-89.
- 4) Şener T. Preterm Eylem ve Doğum: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kışınç HA, Gökşin E, Durukan T, et al. Güneş Kitabevi Ankara 1996; 1465-80.
- 5) Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(3):562-7.
- 6) Krauss-Silva L, Moreira ME, Alves MB, et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol. *Reprod Health* 2010; 30;7(1):14.
- 7) Bornstein J, Ohel G, Sorokin Y, et al. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2009; 26(1):45-50.
- 8) Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(4):675-87.
- 9) Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1885-93.
- 10) Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1258-62.
- 11) Nassar AH, Usta IM. Nonlaboring patients with preterm premature rupture of membranes: duration of antimicrobial prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(5):609-10.
- 12) Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, et al. Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):990-5.
- 13) Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):196-9.
- 14) Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4):825-30.
- 15) Draper D, McGregor J, Hall J, et al. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5):1506-12.
- 16) Lams JD, Romero R (Şener T: Çeviri). *Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler*. Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL(Tanır HM, Şener T: Çeviri ed.). Nobel-Güneş Tıp Kitabevi. Beşinci basım: 2009. 668-712.
- 17) Goldenberg RL, Mercer BM, Miodovnik M, et al. Plasma ferritin, premature rupture of membranes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(6 Pt 1):1599-604.
- 18) Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, et al. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5):1356-9.
- 19) Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2):161-6.
- 20) Goodlin RC. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1):156.
- 21) Arısan K. Preterm Doğum. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Arısan K. Güneş Kitabevi 1989; cilt: 2: 905-914.
- 22) Gratacós E, Figueras F, Barranco M, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77(1):37-40.
- 23) Sucak G.T: Hipokrom Mikrositer Anemiler. İlicin G, Ünal S, Biberoğlu, K, Akalın S, Süleymanlar G (editor) *Temel İç Hastalıkları*. 1. Cilt Güneş Kitabevi Ankara 1996; 1184-90.
- 24) Spinillo A, Capuzzo E, Piazzi G, et al. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(1):32-6.
- 25) Ünal S: İnfeksiyon Hastalıklarının Genel Belirti ve Bulguları. In: Kanra G, Akalın HE (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1991; 25-28.
- 26) Saha CK, Jain V, Gupta I, et al. Serum ferritin level as a marker of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(2):107-11.
- 27) Goel A, Jain V, Gupta I, et al. Serial serum ferritin estimation in pregnant women at risk of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(2):129-32.
- 28) Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(3):163-6.
- 29) Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3):360-5.