



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**24-37. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA ERKEN DOĞUM TEHDİDİ
TANISIYLA TAKİP EDİLEN GEBELERE UYGULANAN TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KIYASLANMASI**

Dr. Sevgi ŞENOL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

24-37. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA ERKEN DOĞUM TEHDİDİ
TANISIYLA TAKİP EDİLEN GEBELERE UYGULANAN TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KIYASLANMASI

Dr. Sevgi ŞENOL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş	1
Genel Bilgiler	4
Erken Doğum Eyleminin Tanımı	4
Erken Doğum Eyleminin Epidemiyolojisi.....	6
Perinatal Morbidite ve Mortalite	9
Risk Faktörleri.....	11
Demografik Faktörler.....	12
Maternal Yaş	12
İrk / Etnisite.....	14
Vücut Kitle İndeksi ve Nutrisyonel Faktörler	15
Tütün ve Madde Kullanımı.....	16
Maternal Stres.....	18
Eğitim, Yoksulluk ve Diğer Sosyal Faktörler	20
Genetik Faktörler	21
Obstetrik ve Jinekolojik Faktörler	22
Gebelikler Arası Süre	22
Reproduktif Öykü.....	23
Uterin Küretaj	25
Servikal Cerrahi	26
Kısa Serviks	26
Yardımcı Üreme Teknikleri	27
İlk Trimester Kanaması	28
İkinci ve Üçüncü Trimester Kanamaları ve Kaybolan İkiz Fenomeni .	29
Fetal Malformasyonlar.....	30
Çoğul Gebelikler	30
Maternal İnfeksiyonlar.....	31
Periodontal Hastalıklar.....	32
Genital Trakt İnfeksiyonları.....	32

Vajinal Mikrobiyom	33
Intraamniyotik İnfeksiyon/İnflamasyon	34
Erken Doğum Eyleminin Patofizyolojisi.....	35
Servikal Değişiklikler: Yumuşama ve Olgunlaşma	36
Artmış Uterin Kontraktilite	38
Desidual Membran Aktivasyonu	38
Doğumun Başlangıcına Fetal Katılım.....	39
Erken Doğum Sendromu	40
İntrauterin İnfeksiyon.....	41
Erken Doğumda İntrauterin İnfeksiyon Sıklığı	41
Kronik Bir Süreç Olarak İntrauterin İnfeksiyon.....	42
İnfeksiyon, Erken Doğum Eylemi ve Yenidoğan Sonuçları	43
Gen-Çevre Etkileşimleri	44
Maternal/Fetal Stresin İndüklediği Hipotalamo-Hipofizer Aksın Erken Aktivasyonu.....	44
Uteroplasental İskemi ve Desidual Kanama	46
Uterin Distansiyon	47
Fetal-Maternal Toleransın Bozulması	48
Alerjinin İndüklediği Preterm Doğum	48
Servikal Yetmezlik	49
Erken Doğum Eyleminin Belirti ve Semptomları	49
Erken Doğum Eyleminin Tanısı	50
Erken Doğum Eyleminin Öngörüsü	51
Vajinal Tuşe ve Spekulum Muayenesi	52
Ultrason ile Değerlendirme	53
Serviksin Ultrason ile Değerlendirilmesi	53
Ek Ultrason Parametreleri.....	55
Biyomarkerlar.....	56
İnflamatuar Marker ve Sitokinler	56
Erken Doğum Eyleminin Önlenmesi.....	57
Maternal Aktivitenin Modifikasyonu	57
Nutrisyonel Takviyeler.....	58
Progesteronlar	58
Servikal Serklaj.....	60

Erken Doğum Eyleminin Yönetimi.....	60
Erken Doğum Eyleminin Tedavisi.....	62
Tokoliz	62
Tokolitik Ajanlar	65
Siklooksijenaz İnhibitörleri	65
Kalsiyum Kanal Blokerleri	70
Beta-Agonistler	72
Oksitosin Reseptör Antagonistleri.....	76
Magnezyum Sülfat.....	78
Nitrik Oksit Salgılatıcı İlaçlar.....	82
Tokolitik Seçimi.....	83
Etkisiz Yaklaşımlar	87
Antibiyotik Tedavisi.....	87
Materyal-Metot.....	89
Çalışmanın Tasarımı.....	89
Çalışma Popülasyonu	89
Etik Kurul Onay.....	90
Çalışma Protokolü.....	90
Sonuç Ölçütleri	91
İstatiksel Analiz.....	92
Bulgular	93
Tartışma	115
Kaynaklar	131
Ekler	172
Tablolar Dizini.....	172
Grafikler Dizini	173
Şekiller Dizini	173
Teşekkür	174

ÖZET

24-37. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA ERKEN DOĞUM TEHDİDİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN GEBELERE UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN KIYASLANMASI

AMAÇ: Bu çalışmada, erken doğum tehdidi (EDT) tanılı hastalara tokoliz amaçlı başlanan tedavi protokollerinin doğumun geciktirilmesindeki başarılarının karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL-METOT: Çalışmaya, Mayıs 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve 24-37. gebelik haftaları arasında EDT tanısı alarak tokolitik tedavi başlanan hastalar dahil edildi. Prospektif olarak takip edilen hastalar başlanan tokolitik tedavi rejimlerine göre gruplandırıldı ve tedavi etkinlikleri doğumun 48 saat ya da daha fazla geciktirilmesi ve doğumda gebelik haftasının 37 haftaya ulaştırılabilmesine göre değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmada erken doğum tehdidi tanısı alarak tokolitik tedavi başlanan 101 hasta değerlendirildi. Hastaların ilk kontraksiyon günü medyan değerleri nifedipin grubunda 231 gün (171-257), indometazin grubunda 184,5 gün (156- 219) ve nifedipin+indometazin grubunda 191,5 gün (126- 236) izlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). İlaç kullanma süresi nifedipin için medyan 8 gün (1-73), indometazin için 34 gün (5-112), nifedipin+indometazin için 32 gün (2- 113) izlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Doğuma kadar kazanılan süre açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,012$). Yapılan ikili analizlerde nifedipin ile nifedipin+indometazin grubu karşılaştırıldığında nifedipin ile 21 gün (0-108), nifedipin+indometazin ile 43 gün (1-133) kazanıldığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,026$). Doğumu ≥ 48 saat geciktirme ve gebelik haftasının 37 haftaya ulaştırılabilmesi bakımından gruplar arası başarı oranları benzerdi.

SONUÇ: Kliğimizde aktif olarak kullanılan tokolitik ajanların doğumu 48 saat ve üzerinde geciktirme başarıları ve gebeliği 37 hafta ve üzerine uzatabilme başarıları benzer bulunmuştur. Doğumda gestasyonel yaş, doğum

tartısı, APGAR skorları ve YDYBÜ (yenidoğan yoğun bakım ünitesi) ihtiyaçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kazanılan süre açısından tokolitik grupları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında indometazin grubu ve nifedipin+indometazin grubu ile en uzun sürelerin elde edildiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum tehdidi, preterm doğum, tokoliz, nifedipin, ritodrin, indometazin, magnezyum sülfat, obstetrik sonuçlar, perinatal mortalite/morbidite.



SUMMARY

COMPARISON OF TREATMENT PROTOCOLS APPLIED TO PATIENTS WITH THE DIAGNOSIS OF THREATENED PRETERM BIRTH BETWEEN 24-37 WEEKS OF GESTATION

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to compare the effectiveness of treatment protocols initiated for tocolysis in patients diagnosed with threatened preterm labor in delaying delivery.

METHOD: Patients, between 24 and 37 weeks of gestation, who applied to Bursa Uludağ University Health and Research Center between May 2021 and January 2022 and were diagnosed with threatened preterm labor, and started tocolytic therapy were included in the study. Prospectively followed patients were grouped according to the tocolytic treatment regimens initiated, and treatment efficacy was evaluated according to delaying delivery for 48 hours or more and reaching 37 weeks of gestation at delivery.

RESULT(S): 101 patients who were started tocolytic therapy on diagnosis of threatened preterm labor were evaluated in the study. The median values of the patients on the first day of contraction were 231 days (171- 257) in the nifedipine group; 184,5 days (156-219) in the indomethacin group and 191,5 days (126-236) in the nifedipine+indomethacin group and statistically significant difference was detected between the groups ($p<0.001$). The median durations of using tocolytic agents were 8 days (1-73) for nifedipine; 34 days (5-112) for indomethacin and 32 days (2-113) for nifedipine+indomethacin and a statistically significant difference was found between the groups ($p<0.001$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of time gained until delivery ($p=0.012$). When nifedipine and nifedipine+indomethacin groups were compared in pairs, it was observed that 21 days (0-108) were gained in nifedipine group and 43 days (1- 133) were gained in the nifedipine+indomethacin group, and it was found to be statistically significant ($p=0.026$). The success rates between the groups were similar in terms of delaying delivery for 48 hours or more and prolonging the pregnancy to 37 weeks.

CONCLUSION(S): The success of the tocolytic agents actively used in our clinic for delaying delivery for 48 hours and longer and for prolonging the pregnancy to 37 weeks and more were found similar. No significant difference was found in terms of perinatal outcomes, gestational age, birth weight, APGAR scores and NICU (neonatal intensive care unit) needs. When the tocolytic groups were compared in terms of time gained until birth, it was observed that the longest durations were obtained with the indomethacin group and the nifedipine+indomethacin group among the groups.

Keywords: Threatened preterm birth, preterm birth, tocolysis, nifedipine, ritodrine, indomethacin, magnesium sulfate, obstetric outcomes, perinatal mortality/morbidity.

GİRİŞ

Miadından önce doğum, günümüzde anomalisi olmayan fetüsün geleceğini belirleyen en önemli etken olup, hâlen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Neonatal ölüm oranları incelendiğinde, büyük kısmının 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere ait olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle preterm doğumların (erken doğum) önceden belirlenebilmesi ve önlenebilmesi obstetrinin en önemli konularından biridir.

28. gebelik haftasından önce doğan preterm bebekler en yüksek ölüm oranına sahip olup (termde doğan infantlara oranla 183 kat daha fazla) 2017 yılında ABD'deki preterm doğum ile ilişkili bebek ölümleri tüm bebek ölümlerinin %34'ü olarak raporlanmıştır (1). Neonatal mortalite, gebelik yaşı ve buna bağlı olarak doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır; 22. haftada %76,5 iken 36. hf'da %0,2 olarak bildirilmiştir (2). Beş yaş altı çocuklarda ölümler ele alındığında yine dünya genelinde erken doğum komplikasyonları önde gelen ölüm nedenidir. Beş yaşın altındaki çocuklarda tüm ölümlerin yaklaşık % 16'sı ve yenidoğanlarda ölümlerin %35'i prematürite ilişkili bulunmuştur. Prematüritenin kısa vadeli komplikasyonları arasında neonatal solunum sıkıntısı (respiratuar distress sendromu ve bronkopulmoner displazi), nekrotizan enterokolit, sepsis, nörolojik sekeller (ventriküler lökomalazi, nöbetler, intraventriküler hemoraji, serebral palsi, hipoksik iskemik ensefalopati), beslenme, görsel ve işitsel zorluklar bulunur. Geç preterm (34-37 hafta) yenidoğanlar da term doğanlara oranla önemli ölçüde daha fazla olumsuz sonuçlara sahiptir (3).

Sonuç olarak erken doğum, daha kötü nörogelişimsel sonuçlarla, daha yüksek hastaneye yatış oranları ile ve çocuklukta davranışsal, sosyal-duygusal ve öğrenme güçlükleriyle bağlantılıdır. Aynı zamanda önemli, uzun

vadeli sağlık sistemi maliyetlerine yol amanın yanı sıra prematüre yenidoğan aileleri için önemli psikolojik ve mali zorluklara neden olmaktadır.

Preterm doğumların gebelik yaşına göre göreceli dağılımı dikkate alındığında, toplam tıbbi bakım maliyeti, 28. gebelik haftasından küçük doğan bebeklerde (6,082,000 dolar), 32 ila 36 hafta arasında doğmuş (4,871,000 dolar) bebeklere göre en yüksektir (4). Bu bağlamda preterm doğumların önlenmesi aynı zamanda bir halk sağlığı önceliğidir. Fakat henüz preterm doğumların önlenmesi alanındaki araştırmalar, kapsamlı olmasına rağmen minimum ilerleme ile sonuçlanmıştır.

Erken doğumun getireceği sorunları önlemenin birincil yolu 37. gebelik haftasından önce erken doğum eyleminin durdurulmasıdır. Erken doğumun tokolitik tedavi ile önlenmesi gebelik süresini, doğum ağırlığını arttırmakta ve perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Erken doğumun önlenmesi için kullanılan ilaçlar gerçekte kontraksiyonları önleyici ilaçlar olup, myometriumun uyarana karşı cevabını engellerler veya myometriumu uyaran maddelerin yapımı veya salınımını inhibe ederler. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri, magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandin sentaz inhibitörleri tokolitik amaç için günümüzde kullanılan ilaçlardır. Farmakolojik tedavinin en önemli amacı neonatal akciğer maturasyonunu sağlamak için uygulanan kortikosteroid tedavisinin maksimum etkinliğinin ortaya çıkabilmesi için doğumu en az 48 saat geciktirmektir. şimdiye kadar, tokoliz için en iyi seçeneği bulmak amacı ile preterm kontraksiyonları engellemek için tokolitik olarak kullanılan ilaçlar üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tokolitik ilaçların doğumu geciktirme açısından etkinlikleri genellikle benzer olup, birinin diğerine üstünlüğü gösterilemediğinden kullanım kolaylığı ve yan etki profilleri tercihleri belirlemektedir. Bununla birlikte preterm doğumu engellemek için tokolitik ilaçların kombinasyon tedavisi, erken doğumun önlenmesi için bir diğer seçenek olabilir ve avantaj ve dezavantajlarının tartışılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Erken doğum için tokolitik ilaçların kombinasyonunun gebeler ve yenidoğanlar için daha avantajlı olup olmadığı

geniş, iyi tasarlanmış çalışmaların yokluğu nedeni ile açık değildir ve erken doğum için kombinasyon tokolitik tedavinin kullanımına ilişkin belirli sonuçlara varılmadan önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu gözlemsel ilaç çalışmasının amacı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde erken doğum tehdidi tanısı ile takibe alınan hastalara başlanan tedavi protokollerinin doğumun geciktirilmesine olan katkılarının kıyaslanması ve tedavi başlanan hastaların termde doğum yapma oranlarının belirlenmesidir. Erken doğum için tokolitik tedavi protokollerinin birbirlerine üstünlüğü ve kombinasyon tedavi rejimleri konusunda yeterli çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma neonatal mortalitenin en önemli sebebi olan erken doğumun önlenmesinde etkin tedavi seçeneklerini bulmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

1.1.Erken Doğum Eyleminin Tanımı

Erken doğum eylemi, gebeliğin 200/7 – 366/7 haftaları arasında, servikte silinme ve açılmaya yol açacak kuvvet ve sıklıkta uterin kasılmaların varlığıdır. Preterm doğum (PTD) ise doğum tartısına bakılmaksızın 200/7 – 366/7 gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğum olarak tanımlanır (5, 6). Bazı kaynaklar doğum sınırını ≥ 22 hafta ya da ≥ 500 g yenidoğan ağırlığı olarak da kabul edebilmektedir (7). Günümüzde gebelik yaşına göre preterm doğumlar 4 ana kategoride değerlendirilmektedir:

- ◇ 20^{0/7} - 27^{6/7} hafta: ileri derecede erken PTD,
- ◇ 28^{0/7} - 31^{6/7} hafta: çok erken PTD,
- ◇ 32^{0/7} - 33^{6/7} hafta: orta derecede erken PTD,
- ◇ 34^{0/7} - 36^{6/7} hafta: geç PTD

Erken doğumu tanımlamak için her iki uçtaki alt ve üst gebelik yaşı sınırları coğrafi bölgelere göre değişken olarak tanımlanmıştır. Özellikle erken doğumu spontan abortustan ayırt etmek için kullanılan alt gebelik yaşı sınırı coğrafi konuma göre değişkenlik göstermektedir (8). Üst gebelik yaşı sınırı her ne kadar 36^{6/7} hafta olarak belirlenmiş olsa da 37. veya 38. gebelik haftasında doğan birçok bebeğin, 39. haftada doğan bebeklere kıyasla yenidoğan ölümlerini ve bir veya daha fazla organın immatüritesine bağlı yaşam boyu morbiditeyi daha fazla yaşadığına dair bol miktarda kanıt vardır (9-12). 39-41 hafta arasında doğan bebeklerin yenidoğan ve yenidoğan sonrası mortalite ve morbidite açısından benzer riskleri olmasına rağmen, 38 ve özellikle 37 haftada doğanların riskleri önemli ölçüde daha yüksektir (13, 14). 37 ve 38. haftalarda doğan çocuklarda 39-41 hafta arasında doğanlarla karşılaştırıldığında IQ (zeka katsayısı) puanlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (15). Erken term doğumlarda ani bebek ölümü sendromu riskinin de arttığı bildirilmiştir (16). Dolayısıyla erken doğumu tanımlamak için tarihsel

olarak kabul edilen üst gestasyonel yaş sınırı olan 37 hafta seçimi fonksiyonel matürite ile örtüşmediği için erken doğumu 39 haftadan önce olan doğum olarak tanımlamanın daha doğru olacağını öneren yayınlar mevcuttur (17, 18). Tüm bu veriler ışığında araştırma ve raporlama amacıyla erken doğumun hem alt hem de üst sınırlarının genişletilmesi uzak olmayan bir gelecekte mümkün olabilir.

Geleneksel olarak, servikal dilatasyon veya PEMR (preterm erken membran rüptürü) ile başlayan erken doğumlar, spontan erken doğum olarak adlandırılırken maternal ya da fetal nedenlerle indüklenen doğumlar endike/iatrojenik erken doğum olarak adlandırılır (19). Preterm doğumların yaklaşık %30-35'i endikedir, %40-45'i spontan erken doğumu takip eder ve %25-30'u PEMR'yi takip eder; spontan doğum ve PEMR'yi takip eden doğumlar birlikte spontan preterm doğumlar olarak adlandırılır. Erken doğum nedenlerinin tüm erken doğumlara katkısı etnik gruba göre farklılık göstermektedir. Spontan erken doğum en yaygın olarak beyaz kadınlarda erken doğumdan kaynaklanırken, siyah kadınlarda PEMR'den kaynaklanır (20).

Kontraksiyonlar ve kardiyo-tokografide kontraksiyon gösterilmesi (4/20 dak. veya 6/60 dak.) ile eşlik eden membran rüptürü ya da 2 cm'den fazla servikal açıklık olması, %80'in üzerinde servikal efasman, gözlem sırasında servikal açıklık ve efasmanın artması preterm eylem tanı kriterleri arasındadır. 37. gebelik haftasından önce görülen bu düzenli uterin kontraksiyonlara ilerleyici servikal değişikliklerin (servikal silinme ve açılma) eşlik etmesi olan preterm doğum eylemi, düzenli ve ritmik olmayan Braxton Hicks kontraksiyonları ile sıklıkla karışabilmektedir (5). Braxton Hicks kontraksiyonları, myometriyumun sporadik kontraksiyonları ve relaksasyonudur. Bazen prodromal veya "yalancı doğum" ağrıları olarak adlandırılırlar ve gebeliğin normal bir parçası olarak kabul edilirler. Braxton Hicks kontraksiyonları, düzensizdir, ritmik değildir ve gerçek doğum sancılarının aksine sıklığı, süresi ve yoğunluğu artmaz, ağrıdan çok rahatsızlık hissi olarak tarif edilirler. Bu özellikleriyle gerçek doğum ağrılarından ayırt

edilebilirler. Gebeliğin sonlarına doğru sıklık ve yoğunlukta artma eğilimindedirler fakat serviksin dilatasyonuna neden olmaz ve doğumla sonuçlanmazlar (21).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %9'unda meydana gelen erken doğum tehdidi, miadında doğum hariç, gebelik sırasında hastaneye yatışın önde gelen nedenidir, insidansı %30-40'tır (22). Muayenede ilerleyici servikal değişiklikler olmaksızın kontraksiyonları olan pek çok kadın erken doğum eylemi tanı kriterlerini karşılamaz. 37. Gebelik haftasından önce servikte dilatasyon olmaksızın ya da minimal servikal dilatasyonla (≤ 2 cm) birlikte 10 dakikada en az 1 kez uterin kontraksiyonun olması ve 30 dakika boyunca persiste etmesi erken doğum tehdidi olarak tanımlanır. Vakaların yaklaşık %25-30'u doğum eylemine ilerken (23), hastaların %75'inde preterm doğum gerçekleşmez (24).

Preterm eylem tanı ve yönetiminde gebelik haftasının doğru tespiti son derece önemlidir. Gestasyonel yaş son adet tarihine (SAT) göre hesaplanır. SAT'a göre gebelik haftası ile gebeliğin ilk 8 haftası içerisinde yapılan ultrasonografik ölçümlerde ≥ 5 gün, 9-15 haftalarda ise ≥ 7 gün fark varsa, ultrasonografik ölçümlere göre SAT'ın düzeltilmesi önerilmektedir (25). Son adet tarihinin kesin olarak belirlenemediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulur. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden CRL özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir. On üçüncü haftadan itibaren BPD (biparietal çap) ve HC (baş çevresi) ölçümleri kullanılır ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL (baş-makat mesafesi) kadar güvenilir kabul edilmez (26). Bu nedenle son adet tarihinin tespit edilemediği durumlarda preterm doğum eyleminin tespiti için erken gebelik haftalarındaki CRL ölçümü baz alınmaktadır.

1.2. Erken Doğum Eyleminin Epidemiyolojisi

Antenatal hospitalizasyonun en sık nedenleri arasında yer alan PTD ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte dünya genelinde yaklaşık %10 oranında görülmektedir (6, 7). Özellikle düşük gelir kategorisindeki ülkelerde

veri eksikliği nedeni ile gerçek prevalans bilinmese de Belarus'ta %4'ten Malavi'de %18'e kadar değişen küresel PTD oranları ortalama %11'e işaret etmektedir (27). Küresel olarak, on bebekten biri erken doğmakta ve bu oran her yıl artmaktadır (28). Beş yaş altı ölüm oranı, 1990'da 1000 canlı doğumda 93 ölümden 2016'da 1000 canlı doğumda 41 ölüme önemli ölçüde düştü. En son tahminler, erken doğum komplikasyonlarının 2016 yılında küresel olarak beş yaşın altındaki malformasyonsuz çocuklarda önde gelen ölüm nedeni olduğunu ve beş yaşın altındaki çocuklarda tüm ölümlerin yaklaşık %16'sını, yeni doğanlardaki ölümlerin %35'ini oluşturduğunu göstermektedir (29, 30).

Çoğu ülkede erken doğum oranları artmaya devam ediyor. Erken doğum oranlarının eğilimlerini inceleyen 2019 tarihli bir araştırma, küresel erken doğum oranının 2000'de %9,8'den 2014'te %10,6'ya yükseldiğini gösterdi (28). Şubat 2022'de yayınlanan CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) verileri incelendiğinde Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğum oranı 2007'den (%10,44) 2014'e (%9,57) kadar istikrarlı bir şekilde azalmış, ancak daha sonra 2019'a kadar yeniden artış göstermiştir. 2019 yılında ise %10,23 olan PTD oranı yeniden düşme eğilimine girerek 2020 yılında %10,09'a gerilemiştir. 2019-2020 yılları arasındaki bu düşüş hem erken preterm (%2,77'den %2,70'e) hem de geç preterm (%7,46'dan %7,40'a) doğumlarda görülmüştür. Bununla birlikte 2019'dan 2020'ye term doğumların dağılımında da değişiklikler gözlenmiştir. Erken term doğumların (37-38 hf) yüzdesi %2 artarak %27,31'den %27,78'e yükselmiş, term doğum (39-40 hf) oranı %57'de stabil kalmıştır. Geç term (41 hf ve üstü) doğumlar %5,19'dan %4,88'e gerilerken postterm doğumlar (42 ve üstü) değişmeden %0,25 oranında kalmıştır (31). Bununla birlikte CDC raporlarında, 2021 yılının ilk 6 ayına ait geçici veriler, tüm doğumlar için erken doğum oranının genel olarak yeniden arttığını göstermektedir (32).

9 milyondan fazla gebe kadını içeren uzakdoğu verilerine baktığımızda da 2012'den 2018'e PTD oranlarında %8,8'lik artış gösterilmiştir (%5,9 → %6,4). Özellikle 28-31^{6/7} hafta arası erken preterm ve 34-36^{6/7} hafta arası geç preterm doğumlarda anlamlı artış rapor edilmiştir (33). Artan erken doğum

sayısının altında yatan nedenler arasında Çin için evrensel iki çocuk politikasının uygulamaya konmasından sonra artan erken doğum oranının hızlanması gösterilmiştir. İlaveten artan maternal yaş, daha fazla gebelik komplikasyonuna ve yardımcı üreme teknolojilerinin artan kullanımına bağlı olarak daha fazla çoğul gebeliklere yol açmaktadır. Erken preterm doğumlardaki artış daha çok tekil gebeliklerden kaynaklanırken geç preterm doğumların kaynağının çoğul gebelikler olduğu gösterilmiştir (28).

Türkiye’de, çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda PTD prevalansı %10-15 aralığında değişmekte ve Türkiye genelinde %12 civarında olduğu bildirilmektedir (7, 34-36). Ülkemizde, 2010 yılı preterm doğum oranı 100 canlı doğumda 12’dir (37, 38).

Her yıl 15 milyon erken doğumun %84’ünden fazlası 32-36. gebelik haftalarında meydana gelmektedir. Sadece yaklaşık %5’i ileri derecede erken (<28 hafta) kategorisine girer ve diğer %10’u 28-31^{6/7} gebelik haftalarında doğar. Altı ülke (Hindistan, Çin, Nijerya, Pakistan, Endonezya ve Amerika Birleşik Devletleri) dünyadaki toplam erken doğumların %50’sini (~7,4 milyon) oluşturmaktadır (39). Bir ülkenin coğrafi konumu ve gelir düzeyine göre erken doğum oranlarında büyük farklılıklar vardır. Ülkeler, Dünya Bankası gelir kategorilerine göre gruplandırıldığında, tüm erken doğumların yaklaşık %90’ının düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği görülmektedir (27). Düşük gelirli, orta ve yüksek gelirli ülkelerde sırasıyla ortalama erken doğum oranı, %9,4 ve %9,3 ve %12’ye yakındır (39). Benzer gelişim ve sağlık altyapılarına rağmen erken doğumların %5-10 aralığında olduğu Avrupa’da bölge içi farklılıklar da belirgindir (40). Anne eğitimi, ırk ve etnik kökene dayalı erken doğum oranlarındaki farklılıklar da bazı ülke ve bölgelerde daha belirgindir. 12 Avrupa ülkesinde erken doğum oranlarının analizi, erken doğum oranlarının genellikle daha düşük eğitim düzeyine sahip kadınlar arasında daha yüksek olduğunu gösterdi (41). Anne eğitimine göre erken doğum oranlarındaki farklılıklar en çok Hollanda ve Norveç’te belirgindir. Hollanda’da, düşük eğitim düzeyine sahip kadınlar arasında erken doğum oranı %7,0 iken, yüksek eğitim düzeyine sahip kadınlarda bu oran %4,9’dur. Norveç’te eğitim düzeyi düşük

olan kadınlarda PTD oranı %9,7, eğitim düzeyi yüksek olan kadınlarda ise %5,9'dur (27). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016'da erken doğum oranı Afrikalı-Amerikalı kadınlarda %14 iken beyaz kadınlarda %9 idi (42).

Gebelik haftasının ölçümünde ve erken doğum tanımlarındaki farklılıklar, ayrıca veri toplama ve raporlamadaki farklılıklar nedeniyle PTD karmaşık hâle gelse de gelişmiş ülkelerde de son 20 yılda preterm doğum oranlarındaki artış yadsınamaz boyuttadır. Tekil erken doğum oranındaki artışın çoğu, iatrojenik (endike) erken doğumların sayısının artmasıyla açıklanmaktadır (20). Yardımcı üreme teknolojileri ile ilişkili yüksek sayıda çoğul gebelik de erken doğumlardaki genel artışa önemli bir katkıda bulunur. Tüp bebekten sonraki tekil gebelikler de erken doğum açısından yüksek risk altında kabul edilmektedir (43). Ayrıca obstetrik girişim sıklığında artış ve gestasyonel yaşın ilerlemesi preterm doğum ile ilişkilidir.

1.3. Perinatal Morbidite ve Mortalite

PTD, çocukluk çağı ölümlerinin önde gelen nedenidir. 2010 verileri kullanılarak 184 ülke için erken doğum tahminleri, dünya çapında her yıl yaklaşık 15 milyon bebeğin erken doğduğunu göstermiştir ve her yıl yaklaşık 1 milyon bebek, erken doğum komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. Erken doğum komplikasyonları, 2018 yılında dünya genelinde 5 yaşından küçük çocuklarda önde gelen ölüm nedeniydi ve bu yaklaşık olarak bir milyon önlenabilir ölüm nedeni demektir. Tüm ölümlerin yaklaşık %16'sının ve yeni doğan bebek ölümlerininse %35'ini oluşturuyordu (44).

Hayatta kalan preterm yenidoğanlar aynı zamanda düşük doğum ağırlıklıdır ve term doğanlara göre kısa ve uzun vadeli bir dizi morbidite açısından daha büyük risk altındadır. PTD'ye götüren sebepler ve durumlarla birlikte, prematür bebeklerin organ sistemlerinin immatüritesi de spesifik hastalıklar için artmış risk oluşturmaktadır. Erken doğumun yaygın komplikasyonları arasında respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, sepsis, periventriküler lökomalazi, nöbetler, intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus, prematüre retinopatisi,

serebral palsi, enfeksiyonlar, beslenme güçlükleri, hipoksik iskemik ensefalopati ve görsel ve işitsel bozukluklar bulunmaktadır (45-52). Morbidite oranları öncelikle gestasyonel yaşa göre değişir, ancak aynı zamanda doğum ağırlığı, fetüs sayısı (tek ve çoğul gebelikler), coğrafi konum, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) erişim ve erken doğuma sebep olan maternal veya fetal koşullardan da etkilenir (53). Bu komplikasyonların insidansı, bu bebekler için mortaliteyi azaltan tıbbi gelişmelerle karşılaştırıldığında, yüksek riskli durumların önlenmesindeki sınırlı başarıları yansıtacak şekilde birçok ülkede artmıştır. Düşük gelirli ülkeler erken doğumdan orantısız bir şekilde etkilense de, Avrupa'daki orta ve yüksek gelir kaynaklı ülkeler de artan erken doğum oranlarının zorluklarıyla yüzleşmek zorundadır (54).

Erken doğum, sağlık sistemleri için önemli maliyetlerle ilişkilidir ve erken doğmuş yenidoğanların aileleri genellikle önemli ölçüde psikolojik ve finansal zorluklar yaşar (55-58).

Mortalite ve morbidite riskleri erken preterm doğumda (<34 hafta) çok daha yüksek olmasına rağmen, geç preterm doğum (34-37 hafta) daha sık meydana gelir ve bu nedenle başta solunumsal komplikasyonlar olmak üzere geç preterm doğan yenidoğan bebeklerin olumsuz sonuçları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyaçları, zamanında doğan bebeklere göre önemli ölçüde daha fazla olarak karşımıza çıkar (48, 59). Hayatta kalan preterm bebeklerde bebek ve çocukluk mortalite ve morbiditesi, doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça yükselir ve alınan yenidoğan bakımının düzeyine göre değişir. 2008 yılında, genel bebek ölüm hızı 1000 canlı doğumda 6,6 bebek ölümü olarak belirtilmiştir; bununla birlikte, bebek ölüm oranları gebelik yaşına göre büyük farklılıklar göstermiştir. 32 haftanın altında doğan bebekler için, bebek ölüm hızı 1000 canlı doğumda 175.5 bebek ölümü iken, 39 haftalık doğan bebekler için bu oran 2,1'dir. Bebek ölüm oranları genel olarak artan gebelik yaşı ile korele olarak azalmakta ve 37-38. haftalarda doğan bebekler bile 39 ila 41. haftalarda doğan bebeklerle karşılaştırıldığında %50 daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir.

Yüksek riskli anneler ve preterm düşük ağırlıklı bebekler için yoğun bakım koşullarındaki iyileşme, antenatal kortikosteroid uygulaması, yenidoğan sürfaktan uygulaması ve gelişmiş ventilatör teknolojisi, erken preterm bebekler için sonuçları iyileştirmiştir. 22. gebelik haftasında doğan bebeklerde hayatta kalma oranları %6 iken, üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören bebekler için 28. gebelik haftasında bu oran %90'ın üzerine çıkmaktadır (60).

Uzun vadede yaşam boyu etkilerini devam ettiren başlıca morbiditeler arasında kronik akciğer hastalıkları, 3. ve 4. derece intraventriküler hemorajiler (serebral palsy ile ilişkili), NEC (nekrotizan enterokolit), görsel ve işitsel bozukluklar yer alır. Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeklerin takip çalışmaları, artan serebral palsy, nörolojik bozukluklar, azalmış bilişsel ve motor performans, akademik zorluklar ve dikkat eksikliği bozuklukları ortaya koymaktadır. Hayatta kalanlarda uzun süreli morbidite insidansı özellikle 26. gebelik haftasından önce doğanlarda artar (53).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, 25. gebelik haftasından önce doğan 308 sağ kalanın %78'i takip edilmiş ve normal doğum ağırlıklı sınıf arkadaşlarıyla karşılaştırılmıştır (61). Çocukların hemen hemen hepsinin 6 yaşında bir engeli olduğu saptanmıştır: %22'sinde ciddi nörobilişsel engel (serebral palsy, IQ ortalamanın 3 standart devisyondan fazla altında, körlük veya sağırılık), %24'ünde orta düzeyde engel, %34'ünde hafif engel saptanmış ve %20'sinde nörobilişsel engel saptanmamıştır.

1.4. Risk Faktörleri

Her yıl dünya çapında 15 milyon bebeği etkileyen ve küresel olarak artmaya devam eden erken doğumun risk faktörleri hâlâ yeterince anlaşılamamıştır ve önleyici müdahalelerin sınırlı faydası vardır. Dolayısıyla risk faktörlerinin anlaşılabilmesi, preterm doğum insidansını azaltan müdahalelerin bulunmasına da katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda risk faktörlerinin iyi anlaşılması öncelik kazanmaktadır.

1.4.1. Demografik Faktörler

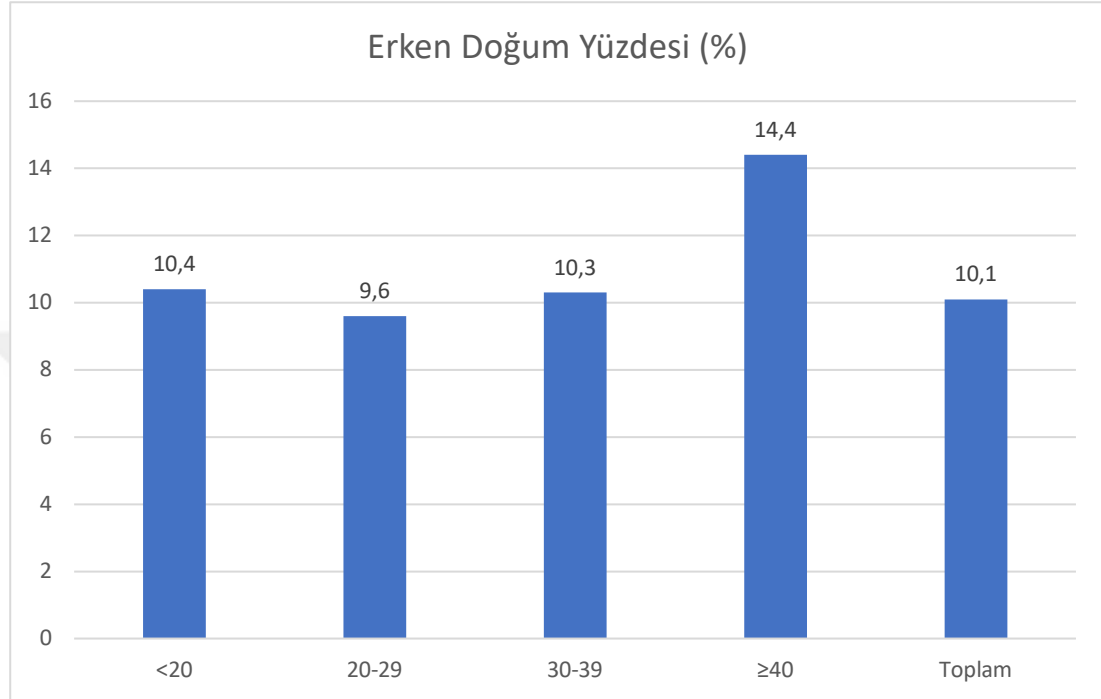
1.4.1.1. Maternal Yaş

Anne yaşı preterm doğum için bir risk faktörüdür, özellikle genç ve ileri maternal yaşlarda preterm doğum oranlarının yüksek bulunmuştur. Anne yaşı arttıkça PTD riski artmaktadır. 35 yaşından büyük kadınlarda spontan erken doğum riski artmış olarak raporlanmıştır (62). Bu risk, 40 yaş ve üstü ile 45 yaş ve üstü kadınlarda daha da yükselmektedir (63). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018-2020 döneminde, erken doğum oranları 40 yaş ve üstü kadınlarda %14,4 ile en yüksekti, bunu %10,4 ile 20 yaş altı, %10,3 ile 30-39 yaş ve %9,6 ile 20-29 yaş kadınlar izledi (Grafik-1) (64). Fizyolojik immatürite ve sosyoekonomik faktörler adolesan annelerde erken doğum riskini artırırken, kronik hastalıklar ve obezite ileri yaş annelerde erken doğum riskini artırmaktadır (65).

Adolesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabilmektedir. Stevens-Simon C. ve arkadaşları (65) yaptıkları bir çalışmada, gebeleri erken ve geç adolesan olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. 16 yaş altındaki grup erken adolesan ve 16 yaş üzerindeki grup geç adolesan olarak tanımlanmıştır. İkinci trimesterde (22.9 ± 2.4 hafta) 46 gebede transvajinal sonografi kullanılarak servikal uzunluk ölçülmüştür. Onsekiz erken adolesanın, 28 geç adolesan gruba göre anlamlı olarak daha kısa servikse sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada, erken adolesanlarda servikal uzunluk yaklaşık olarak 25 mm. veya daha kısa olarak ölçülmüş, servikal uzunluğun 25 mm veya altında olmasının, preterm doğum için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Serviksi kısa olan genç grupta, preterm doğum eylemi geç adolesan gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

165195 doğumun analiz edildiği 2017 tarihli Kanada merkezli bir çalışmada karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile ileri anne yaşının (40 yaş ve üzeri), erken doğum riskinin artmasıyla ilişkili olduğu, bununla birlikte en düşük prematürite riskinin 30-34 yaş arası annelerde olduğu bulunmuştur. Erken doğum genç kadınlarda (20-24 yaş) çoğunlukla

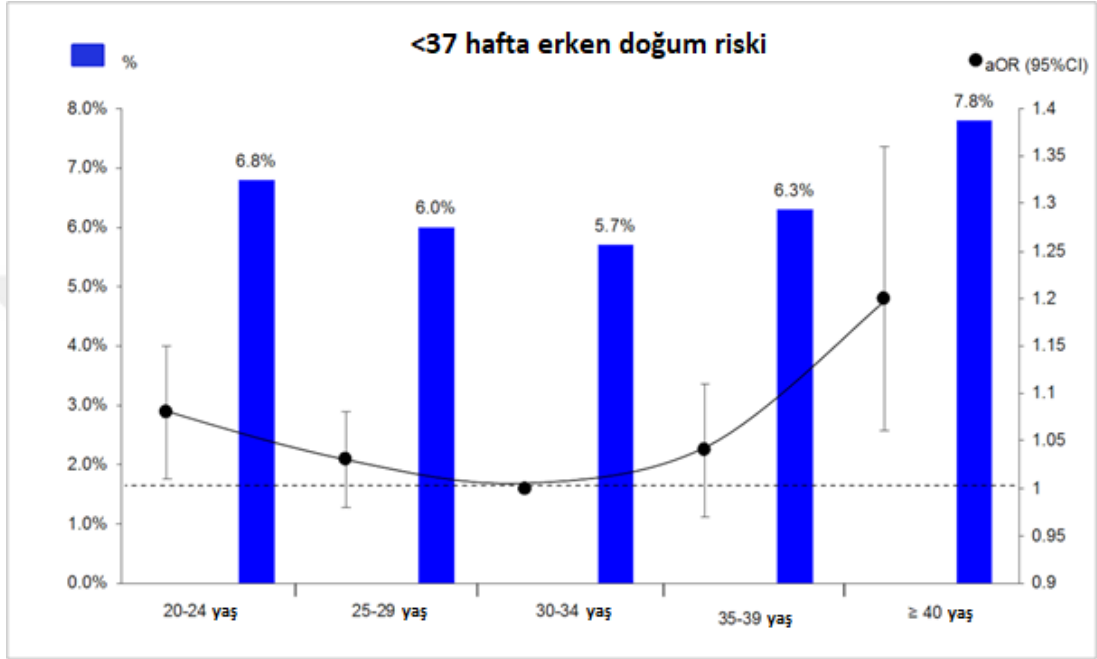
spontan olurken, 40 yaş üstü kadınlarda daha sık iatrojenik kökenli olduğu belirtilmiştir (65).



Grafik-1: Yaşlara göre erken doğum oranları (%) (64).

Preterm doğum için bilinen risk faktörlerinden olan plasenta previa, gestasyonel diyabet, tıbbi öykü, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı ve invaziv prosedürlerin yaşlı annelerde daha yaygındır. Öte yandan, nulliparite, geçmişte uyuşturucu kullanımı ve sigara kullanımı genç annelerde yaygın risk faktörleridir. Ayrıca, yaşlı ve genç sınıfı dışında kalan gruplarda hipertansif bozukluklar gibi sistemik hastalıkların yaygınlığı en düşüktür. Risk faktörlerinin bu dağılımı erken doğum riskinin yaş grupları arasında “U” şeklindeki dağılımını da açıklamaktadır (Grafik-2). Bu sonuçlar yakın zamanlı diğer iki kohort çalışmasının sonuçlarıyla da uyumludur. Lawlor ve arkadaşları (66), Danimarkalı kadınlardan oluşan bir popülasyonda, anne yaşı ile erken doğum riski arasında U şeklinde bir ilişki buldular ve en düşük risk yaşı 24-30 arasındaydı. Finlandiya'da yakın zamanlı ülke çapında kayıt temelli bir kohort

çalışması, erken doğum için eşik yaşlarının 28 yıl olduğunu bulmuştur (67). Aynı çalışmada 22-26 yaş arası preterm doğum için en düşük riskli grup olarak saptanmıştır.



Grafik-2: Yaş kategorilerine göre 37 hafta öncesi erken doğum riskleri (%) (65).

1.4.1.2. Irk / Etnisite

Diğer sosyal faktörlerden bağımsız olarak, ırk ve etnik köken, spontan preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde, Hispanik olmayan siyahi kadınlar, Hispanik ve Hispanik olmayan beyaz kadınlarda gözlenenden yaklaşık %40 daha yüksek spontan erken doğum oranına sahiptir (68). PTD oranındaki eşitsizliğin, sosyal ve tıbbi risk faktörleri elendikten sonra da devam ettiği ve siyah Amerikalılarda belirgin olduğu, ancak Afrikalı kadınlarda yüksek olmadığı bulunmuştur. Farklılığın kökenleri iyi anlaşılamamıştır. Etiyolojiden bağımsız olarak, tüm Afrikalı Amerikalı kadınların, diğer risk faktörlerinin yokluğunda bile yüksek PTD riskine sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir metaanalizde her iki ebeveynin

de beyaz olduğu çiftlerde preterm doğum risk oranı 1 iken, her iki ebeveynin siyahi olduğu çiftlerde risk oranı 1,78 bulunmuştur (69). Bu eşitsizliğin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ve yalnızca sosyodemografik faktörlerle açıklanamaz. Maternal, paternal ve fetal genetik, epigenetik, mikrobiyom ve bu sosyodemografik risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimi içeren temel faktörler, muhtemelen ırk grupları arasındaki farklılıkların altında yatmaktadır.

Erken doğum karmaşık bir fenotiptir ve tek bir etiyoloji ya da “herkese uyan tek bir çözüm” olmayacaktır. Vakaların büyük çoğunluğunda, ne tek bir aday gen ne de tek bir çevresel maruziyet erken doğuma neden olmak için yeterlidir. Benzer şekilde, tek bir etiyolojinin, ırk ve etnik kökenler arasında gözlenen farklılıkları açıklaması olası değildir. Maternal risk faktörleri ve genetik özellikler birçok çalışmada derinlemesine değerlendirilmiş olsa da, baba ve fetal bileşenleri içeren daha az çalışma vardır. Gelecekteki çalışmaların, prematürel riskiyle ilgili “tam resmi” değerlendirirken bu kritik verileri dikkate alması önerilmektedir (70).

1.4.1.3 Vücut Kitle İndeksi ve Nutrisyonel Faktörler

VKI'nin (vücut kitle indeksi) aşırı aralıkları, spontan erken doğum için risk faktörleri olarak kabul edilir. VKİ'si 18,5'in altında olan kadınlar hem endike hem de spontan erken doğum açısından risk altında bulunmuşlardır (62). Bu durumun, hem fetüsün doğum ağırlığını hem de bağışıklık sisteminin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilecek demir veya çinko gibi bazı besin öğelerinin eksikliğiyle birlikte kronik yetersiz beslenme ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, gebelik öncesi aşırı kilo ve obezite, özellikle aşırı erken doğum olmak üzere artan PTD riski ile bağlantılıdır (71). Obezite tek başına preterm doğum riskini artırmamaktadır ancak bu grupta nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilerin artması ve preeklampsi, diyabet gibi nedenlerle iatrojenik erken doğum riski artırmaktadır.

Çeşitli beslenme eksikliklerine ilişkin çok sayıda çalışmanın PTD riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, ancak herhangi bir takviyenin erken doğum insidansını azalttığı tespit edilen çok az sayıda çalışma vardır. Marti-Carjaval

ve arkadaşlarının (72) yaptığı bir çalışmada üçüncü trimesterde maternal folik asit eksikliğinin preterm eylem ve doğum riskini artırdığı bildirilmiştir.

Bondevik ve arkadaşları (73) ise düşük anne yaşı, düşük vücut-kitle indeksi ve maternal aneminin preterm doğum eylemi için anlamlı risk faktörleri olduğunu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesiyle bu riski azaltacağını bildirmişlerdir Vahratian ve arkadaşları (74) gebeliğin başından itibaren multivitamin kullananlarda kullanmayanlara göre preterm doğum riskinin azaldığını bildirmişlerdir. Ayda bir veya daha fazla porsiyon balık tüketen kadınlar, nadiren veya hiç balık yemeyen kadınlara göre daha düşük PTD oranlarına sahiptir (75). Kidando ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada gebelikte aneminin derinliğine göre preterm doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığında artış olduğu bildirilmiştir. Bondevik ve Lie'nin (73) Nepal'li kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada ağır anemi (hematokritin ≤ 24 %) olgularında düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum sıklığında artış saptanmıştır. Düşük anne yaşı, düşük vücut kitle indeksi ve kısa boy gibi etkenlerin de düşük doğum ağırlığına neden olduğu tespit edilmiştir.

1.4.1.4. Tütün ve Madde Kullanımı

Artan dozlarla riskin arttığı bilinse de günlük miktarı ne olursa olsun, tütün kullanımı spontan erken doğumla ilişkilidir ve diğer risklerin çoğundan farklı olarak gebelik sırasında müdahaleye müsaittir (62). Sigara içilmesi vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental kan akımını azaltıp plasenta hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca sistemik inflamatuvar cevabı artırarak da erken doğumu başlatabilir. Sigara kullanımı ve erken doğum arasında doz bağımlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki ablasyo plasenta, plasenta previa, erken membran rüptürü ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi sigaraya bağlı gebelik komplikasyon oranlarının artması ile açıklanabilir. Sigara kullanımının myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını upregüle ederek , myometriumun oksitosine duyarlılığında artışa neden olup erken doğum riskini artırdığı bildirilmiştir (77). Kyrklund-Blomberg ve arkadaşları (78) preterm doğum riskinin günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olduğunu açıklamışlardır. Özellikle günde 10'dan fazla sigara içenlerde en güçlü etki görülmektedir. İlk

trimesterda tütün kullanan kadınların sadece erken doğum riski önemli ölçüde artmaz, aynı zamanda 28. gebelik haftasından önce aşırı erken doğum riski de %20 oranında artar (79).

Gebelik yaşı ne olursa olsun gebe kadınlarda sigaranın bırakılması önerilir. Amerika Birleşik Devletleri'nden yakın zamanda yapılan bir retrospektif çalışma (80), kadınlar gebeliğin erken döneminde, birinci veya ikinci trimesterde sigarayı bırakırsa, erken doğum risklerinin artmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, gebeliğin sonlarına kadar, ikinci trimesterden sonra sigarayı bırakmanın ertelenmesi veya gebelik boyunca sigaraya devam edilmesi, erken doğum riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Sigarayı bırakmaya yönelik farklı stratejilerin gebelik sırasında sigarayı bırakmada ve erken doğum oranını düşürmede etkili olduğu gösterilmişken, nikotin bazlı bantlar gibi tek başına alınan nikotin replasman tedavilerinin tütün kullanımını azalttığı gösterilmiş ancak erken doğum riskini azaltmada etkili olduğu henüz gösterilmemiştir.

Gebelik sırasında uyuşturucu madde kullanımının erken doğum olasılığını artırdığı gösterilmiştir (81). Çoğu madde plasenta bariyerini serbestçe geçer ve plasental transportu, uterus kan akışını ve fetal oksijenasyonu değiştirerek potansiyel olarak erken doğuma katkıda bulunabilir (82, 83). Yakın zamanlı Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir çalışma (84) gebelik sırasında uyuşturucu kullanımı veya bağımlılığı bildirilmiş kadınların erken doğum yapma riskinin yüksek olduğunu doğrulamıştır. Bu risk kullanan her 4 kadından birinin erken doğum yaptığı kokain için en yüksek olmak üzere opioid, kokain, esrar, amfetamin ve bu kategorideki diğer madde ve uyuşturucu sınıflandırmalarının her birini kapsar. Çalışmada gebelik sırasında madde kullandığını bildiren kadınların yaklaşık %3'ü 32. gebelik haftasından önce doğum yaparken, uyuşturucu kullanmayan kadınların %1'inden azı preterm doğum yapmıştır. Kokain veya amfetamin kullanan kadınların %50'sinden azı 39 ve 42. gebelik haftaları arasında doğum yapmıştır. Gebelik sırasında kokaine maruz kalmanın patofizyolojisini araştırırken, Morgan ve meslektaşları (83) primatlarda kokainin uterus vasküler direncini artırdığını göstermiştir.

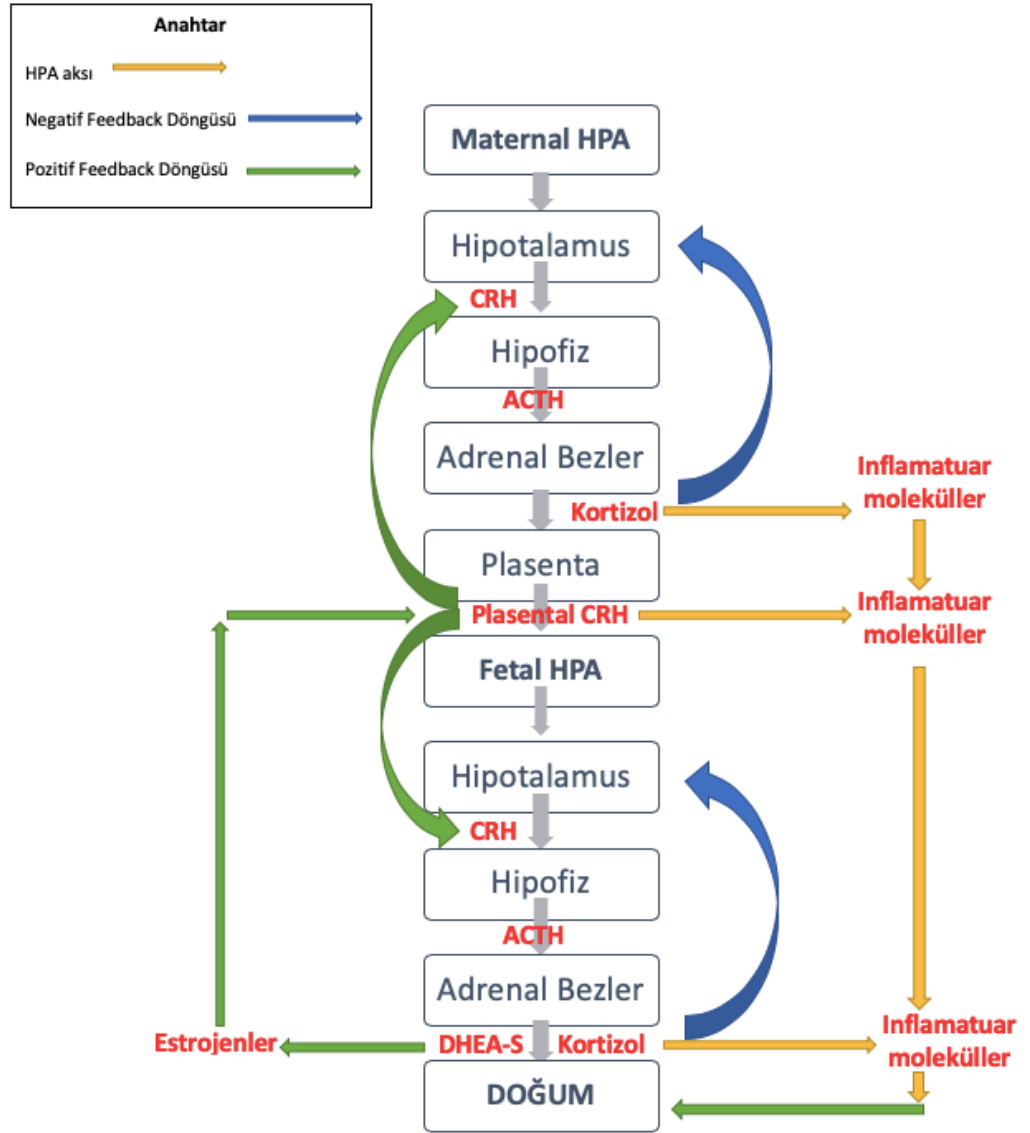
Esrar dışındaki tüm maddelerin kullanımı veya bağımlılığı nedeniyle artan preterm doğum riski bildirilmiştir. Annede madde kullanımı preterm doğum riskini artırır, ancak maddeye atfedilen riski bu hastalarda sık görülen diğer risk faktörlerinden ayırmak zordur. Kokain en sık saptanan maddedir; erken doğum tehditi ve pozitif yoksikoloji testi olanların %60'ında tespit edilmiştir.

1.4.1.5. Maternal Stres

Birçok farklı çalışma, depresyon, anksiyete ve maternal stresin erken doğum riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (85, 86). Gebelik sırasında tanı konan majör depresif bozukluğun prevalansı %12.7 iken, kadınların %37'si gebeliklerinin bir noktasında depresif belirtiler yaşadığını bildirmektedir. Anksiyetenin, gebeliğin tüm aşamalarında depresyondan daha yaygın olduğu bilinmektedir, ancak ikisi arasında yaklaşık %60'luk yüksek bir komorbidite düzeyi vardır.

Gebelik sırasında depresyon, anksiyete veya stres yaşamak, hem anneyi hem de bebeği, fetüs ile bozulmuş bağ, doğum sonrası psikolojik bağlanma sorunları, postpartum depresyon gibi pek çok psikolojik risk ve düşük doğum ağırlığı, büyüme kısıtlılığı ve erken doğum gibi pek çok fizyolojik riske maruz bırakabilir (87). Gebelik sırasında, plasenta ile maternal ve fetal HPA (hipotalamo-hipofizer aks) sistemleri arasındaki iletişim bu sistemler içinde homeostazi korur. Plasenta, maternal kortizolün fetüse ulaşmadan önce inert formuna metabolize edilmesini sağlayarak (11β -HSD2 aracılığı ile) fetüsün maternal kortizole aşırı maruz kalmasını önler ve fetal homeostazın korunmasına yardımcı olur (Şekil-1). Buna karşılık, stres altında, düzensiz bir maternal HPA eksenini, uzun bir süre için çok fazla kortizol ve CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) üretir, bu da, sonunda 11β -HSD2 enziminin plasental düzenlenmesini engelleyen proinflamatuvar ajanların üretimini artırır; sonuçta fetal kortizol seviyelerini yükseltir, akciğer maturasyonunu ve doğumu tetikleyen uyarıların salınımını içeren fetal HPA aktivitesini disreğüle eder (88). Bu nedenle maternal HPA ekseninin homeostazda mı yoksa stres altında mı olduğuna bağlı olarak, maternal kortizol ve CRH seviyeleri preterm, term

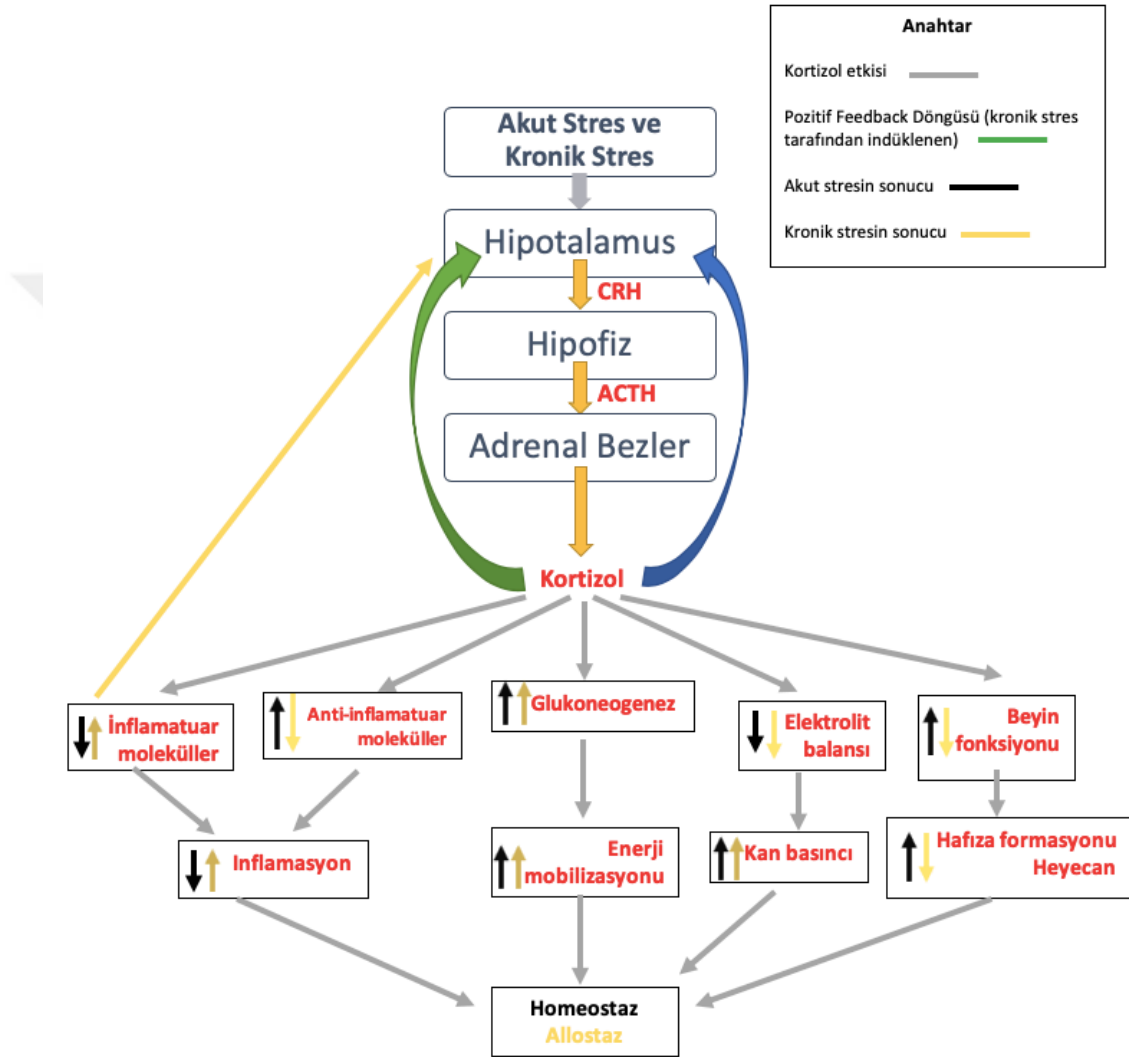
veya postterm doğumu indükleyebilir (89) (Şekil-2). CRH prostaglandin yapımına da neden olur.



Şekil-1: Doğumda HPA mekanizması.

Prostaglandinler direkt uterotonik etki, myometriumda oksitosin reseptörlerini ve gap junction oluşumunu artırarak myometriyumu harekete geçirir. CRH ayrıca fetal adrenal bezden DHEA-S (dihidroepiandrosteron-

sülfat) yapımını uyarır. DHEA-S plasental östrojen yapımında substrattır, artan östrojen de myometriumda oksitosin reseptörleri ve gap junction oluşumunu artırarak kontraksiyonlara ve servikal değişikliklere yol açabilir (90).



Şekil-2: Akut ve kronik strese yanıt olarak HPA aksı.

1.4.1.6. Eğitim, Yoksulluk ve Diğer Sosyal Faktörler

Düşük eğitim düzeyi ile erken doğum arasında tutarlı bir ilişki vardır. Sosyal dezavantaj, yoksulluk, eğitim düzeyi; dezavantajlı mahallelerde, eyaletlerde ve bölgelerde coğrafi ikamet; ve doğum öncesi bakıma erişim

eksikliği, önemli ölçüde daha yüksek PTD oranlarıyla bağlantılıdır (91). En yüksek ve en düşük eğitim düzeyine sahip olanlar arasında tüm ırk ve etnik gruplardaki kadınlar için PTD oranında yaklaşık iki kat fark görülmektedir. FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) Erken Doğum Çalışma Grubu, 4,1 milyon doğumun bireysel katılımcı analizini gerçekleştirdiği çalışmada hem yoksulluk hem de düşük eğitim düzeyi için erken doğum riskinin arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, düşük bir eğitim seviyesi, yoksullukla ilişkili riski içermektedir (62). Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda preterm doğum riski %50 daha fazla olarak saptanmıştır (92).

1.4.1.7. Genetik Faktörler

PTD'ye bir miktar genetik katkı olduğu fikri, birkaç gözlemsel çalışmaya dayanmaktadır. Porter ve meslektaşları (93), erken doğmuş bir annenin, erken doğum yapma riskinin arttığını buldular; bu artan riskin büyüklüğü, kendi doğumunun gebelik yaşıyla ters orantılıydı. PTD için olasılık oranı, 36. gebelik haftasında doğan kadınlar için 1.18'den 30. gebelik haftasında doğan kadınlar için 2.38'e yükselmekteydi. İkiz çalışmalarından elde edilen ikinci bir gözlem seti, PTD'ye genetik bir katkıyı desteklemektedir. Treloar ve meslektaşları (94), doğumun termden 2 haftadan daha uzun bir süre önce gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için 905 Avustralyalı kadın ikiz çifti üzerinde çalıştı. Çift korelasyonları, monozigotik ikiz çiftlerinde, dizigotik ikiz çiftlerinden daha yüksekti. Kalıtsallık ilk gebelikte erken doğum için %17 ve herhangi bir gebelikte erken doğum için %27 olarak hesaplandı. İskandinavya'da popülasyona dayalı bir ikiz çalışması (95), 1973 ve 1993 yılları arasında tekil doğuran 868 monozigotik ve 1141 dizigotik kadın ikiz çiftini araştırdı. Gebelik süresi korelasyonu, dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik için daha yüksekti ve kalıtım tahminleri, gebelik yaşı için yaklaşık %30 ve PTD için %36 idi. Bu kalıtsallık, paternal olmaktan ziyade maternal gibi görünmektedir. Aile soyağacında ortaya çıkan PTBDlerin modeli, kalıtımın en olası biçiminin nonmendelian olduğunu düşündürür; gözlemlenen soyağaçları birçok genin etkisinde görünmektedir. Çok sayıda çalışma, PTD'ye katkıda bulunan

genlerdeki varyasyonları keşfetmeyi amaçlamıştır fakat henüz başarısız olmuştur. Bununla birlikte, genom çapındaki çalışmalarda dört gen PTD ile önemli ölçüde ilişkilidir: folikül uyarıcı hormon reseptörü (FSHR), insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1R), protein col-52 ve serpin peptidaz inhibitörü klad B üye 2 (SERPINB2) (53). Avrupa kökenli büyük bir kadın kohortunun genom çalışmasında, EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5 ve RAP2C lokuslarındaki maternal varyantlar gestasyonel süre ile ve EBF1, EEFSEC ve AGTR2 lokuslarındaki maternal varyantlar PTD ile ilişkilendirilmiştir (96).

Şu anda, bu potansiyel faydaların hiçbirisi klinik bakımı etkilemese de PTD'nin karmaşık genetiğine ilişkin öngörüler, patofizyoloji ve potansiyel olarak risk tanımlaması hakkında fikir verme konusunda umut vaat etmektedir.

1.4.2. Obstetrik ve Jinekolojik Faktörler

1.4.2.1. Gebelikler Arası Süre

Gebelikler arası zaman aralığı, bebeklerde ve annelerinde olumsuz sonuçlar için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve hem kısa hem de uzun sürelerin bir dizi olumsuz gebelik sonucu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (97, 98). Olumsuz doğum sonuçları riskini azaltmak için, WHO (Dünya Sağlık Örgütü), başka bir çocuğa gebe kalmadan önce canlı doğumdan sonra en az 2 yıl ve düşük veya küretaj sonrası 6 ay beklemeyi önermektedir (99). Bununla birlikte, gebelikler arası sürenin etkilerinin obstetrik öyküye göre farklılık gösterebileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar vardır (100, 101). Kısa gebelik aralığının etkilerini açıklamak için öne sürülen maternal indirgeme hipotezi, gebelik ve laktasyonun fizyolojik stresinden annenin yetersiz iyileşmesini önerir (102). Maternal folat eksikliği, hormonal dengesizlik ve doğum sonrası nutrisyonel stresin de bu etkileri açıkladığı öne sürülmüştür. Gebelikler arası uzun aralığın etkilerinin açıklandığı bir mekanizmada ise annenin fizyolojik adaptasyonu sağlanarak önceki doğumların etkileri yavaş yavaş azalır ve anneyi fizyolojik regresyon hipotezi olarak bilinen primipar kadın koşullarına döndüğü öne sürülmektedir (103).

Son birkaç on yılda yapılan yayınlar, önceki doğum term bile olsa kısa gebelik aralığı ile erken doğum riskinin arttığını bildirmiştir. 18 aydan daha kısa bir gebelik aralığı, erken doğumun önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir (104). Bir başka metaanalizde ; 18 aydan kısa ve 59 aydan uzun olan gebelik aralıklarının, olumsuz perinatal sonuç riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkisi olduğu bildirilmiştir (105). Fakat uzun gebelik aralığı ile erken doğum arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Yakın tarihli bir meta-analiz (104), 60 aydan daha uzun bir gebelik aralığının, gestasyonel yaşa göre küçük bir fetüs riskini artırdığı, ancak erken doğum riskini artırmadığı sonucuna varmıştır. 2021 tarihli 55203 tekil gebenin dahil edildiği Japonya merkezli bir diğer çalışmada (106) hem <6 aylık hem de ≥ 120 aylık gebelikler arası süreler, 18-23 aylık süreler ile karşılaştırıldığında, erken doğum riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

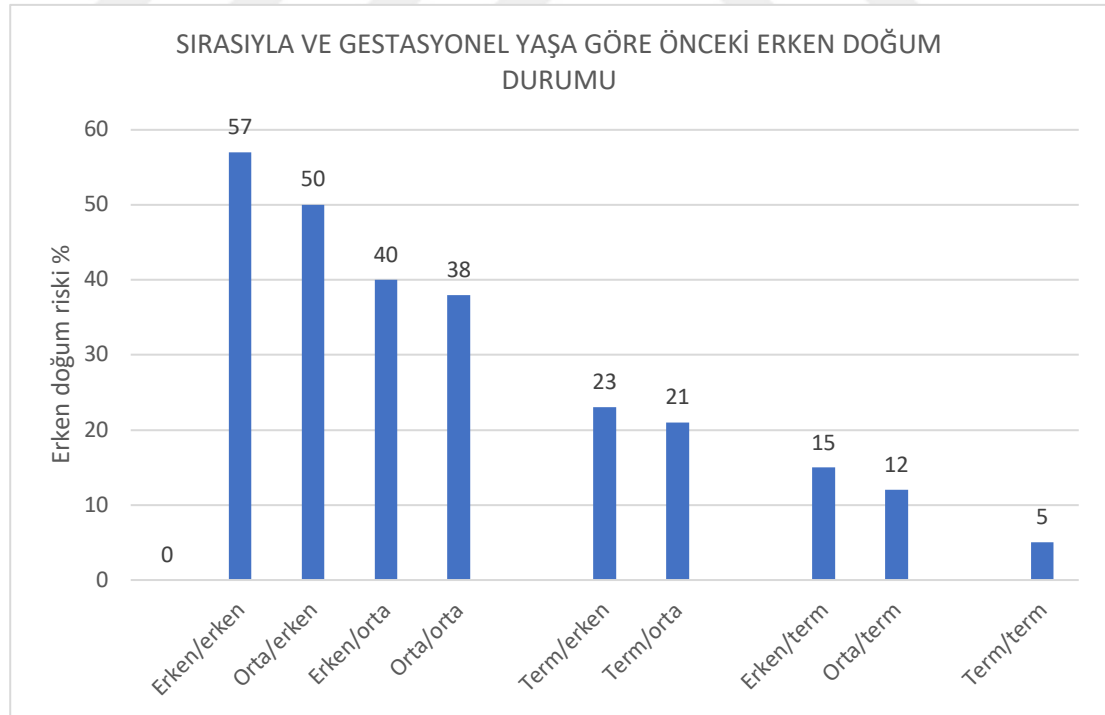
Gebelikler arası aralığın erken doğum için değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu düşünülerek, doğum öncesi ziyaretler sırasında ve doğumdan sonra eğitim programları önerilmektedir. Sağlık hizmeti sunucuları, özellikle ebeler, doğum uzmanları ve pratisyen hekimler, uygun gebelikler arası aralık konusunda bilgilendirilmeli ve kadınlara gebelikleri hakkında bilinçli bir karar vermeleri konusunda tavsiyelerde bulunmalıdır.

1.4.2.2. Reprodüktif Öykü

Spontan erken doğum öyküsü, rekürrens için ana ve en tutarlı kabul edilen risk faktörüdür ve genellikle aynı gebelik yaşında ortaya çıkar. Daha önce erken doğum yapmış kadınların sonraki gebeliklerinde başka bir erken doğum yapma riski yaklaşık 4-6 kat daha fazladır (62). Annenin kendisi erken doğmuşsa veya annenin kız kardeşi erken doğmuşsa da riskler artar. (mutlak risk %20-30 arasında yükselir) (107). Term doğumlarsa sonraki gebeliklerde PTD riskini azaltır.

Erken doğumun tekrarlama riski, önceki gebelikteki fetüs sayısından etkilenir. Yakın tarihli bir sistematik inceleme (108), en yüksek rekürrens riskinin, önceki bir preterm tekil doğumdan sonra mevcut gebeliklerinde ikizleri olan kadınlarda gözlendiği sonucuna varmıştır. Bir önceki dönem tekil

gebelikten sonra mutlak risk %25 olarak belirtilmiştir. Daha önceki bir erken ikiz gebelikten sonra tekil gebeliği olan gebelerde risk %10 iken, termde önceki ikiz gebelikten sonra tekil gebelikte erken doğum riski yalnızca %1.3 idi. Son olarak, önceki preterm tekil gebelikten sonra tekil gebeliği olan gebe kadınların mutlak riski %20'dir. Önceki erken doğumların sayısı ve gebelik yaşı, spontan erken doğumun tekrarlama riskini etkiler. Her erken doğum epizodu, nüks riskinde 1,5-2 kat artış sağlar (109). 28. haftada bir erken doğum, riski %35'e; 32 haftadan önce iki erken doğum ise riski %70'e kadar artırır. Üçüncü gebelik için erken doğum riskinin araştırıldığı bir çalışmada (110) daha önce 2 çok erken doğum yapanlarda (21-31 hafta) en yüksek (%57) ve daha önce orta derecede erken doğum yapanlarda (32-36 hafta) en düşüktü (%33). Erken doğum riski, sadece 1 önceki doğumun ya çok (21-31 hafta) ya da orta derecede erken (32-36 hafta) olduğu 2. ve 3. grup için daha az belirgindi, bu nedenle bir doz-yanıt ilişkisi gösteriyordu (Grafik-3).



Grafik-3: İki doğumu olan 19025 kadının önceki erken doğumun sırasına ve gestasyonel yaşına göre sonraki erken doğum riski (erken preterm: 21-31 hafta gebelik; orta preterm: 32-36 hafta gebelik).

Geniş bir prospektif seride, önceki gebeliklerinde 23 ila 27. haftalarda erken PTD yaşayan kadınların yaklaşık yüzde 5'i sonraki gebeliklerinde <28. haftalarda doğum yapmıştır [4]. Karşılaştırıldığında, daha önce PTD öyküsü yoksa, PTD <28 hafta riski yalnızca yüzde 0,2 bulunmuştur (111). Mercer ve arkadaşları (112) tekrarlayan spontan erken doğumları olan hastaların, izole spontan erken doğum yapan kadınlara göre daha düşük vücut kitle indekslerine, daha kısa servikslere ve daha gelişmiş Bishop skorlarına sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu hastalarda altta yatan nedenin uterin, servikal ve genetik yatkınlıkların olabileceği düşünülmektedir (110). Önceki ölü doğumlar ve 16 ila 20. gebelik haftaları arasında biten gebelikler de sonraki gebeliklerde artan PTD riski ile ilişkilidir (113, 114).

1.4.2.3 Uterin Küretaj

Kapsamlı bir reproduktif öykü, gebelik yaşı ve sonlandırma yöntemleri de dahil olmak üzere, önceki spontan düşüklere ve elektif terminasyonları da kaydetmelidir. Düşüklere tahliye etmek veya gebeliği sonlandırmak için uterin kürtaj, erken doğum oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Birinci ve ikinci trimesterlerde gebeliğin sonlandırılması, özellikle mekanik dilatasyon veya küretaj ile yapıldığında veya birden fazla yapıldığında, sonraki PTD riskinde artış ile bağlantılıdır (115).

1853017 kadının dahil edildiği bir meta analizde (116) ilk trimesterde düşük veya gebeliğin sonlandırılması nedeniyle D&C (dilatasyon küretaj) geçirmiş kadınların, daha önce D&C geçirmemiş kadınlara kıyasla erken doğum ve özellikle çok erken doğum riski altında olduğu gösterilmiştir. Analiz medikal olarak yönetilen kontrol grubu kullanılarak yapıldığında da D&C grubunda preterm doğum riskinin istatistiksel olarak anlamlı kalması D&C'nin kendisinin erken doğum için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteriyor. Önceden birden fazla D&C prosedürü olması durumunda erken doğum riski artmıştır bu da bir doz-yanıt etkisi olduğunu düşündürür. Bu durum küretaj sonrası oluşan servikal travma ile açıklanabilir ve cerrahi olmayan küretajlarla önlenabilir görünmektedir.

1.4.2.4. Servikal Cerrahi

Konizasyon veya trakelektomi gibi geçirilmiş servikal cerrahiler, erken doğum riskini artırır. Bu riskin, cerrahi prosedür veya displaziye yol açan enfeksiyonla ilgili olabileceği de düşünülmektedir (117). Transformasyon zonunun geniş eksizyonunun sonraki gebelikte spontan erken doğum üzerindeki etkisi, ikinci trimesterde servikal uzunluk ölçümüne yansır (118). Diğer muhtemel mekanizmalar arasında servikal stroma kaybından kaynaklanan gerilme kuvveti kaybı, servikal bezlerin kaybından kaynaklanan enfeksiyona karşı artan duyarlılık ve servikal skarlaşmadan kaynaklanan servikal plastisite kaybı sayılabilir (119).

1.4.2.5. Kısa Serviks

16 ile 28. gebelik haftaları arasında transvajinal ultrason ile ölçülen servikal uzunluk ile doğumdaki gebelik yaşı arasında ters bir ilişki vardır. Dijital muayenede yüksek bir Bishop puanı da artan PTD oranları ile ilişkilidir (120). Serviks yapısal olarak fibröz konnektif dokudan oluştuğundan kontraktil stimülasyonlara duyarsızdır.

Servikal yetmezlik, tekrarlayan ve ağrısız servikal dilatasyonu takiben oluşan geç 2.trimester ya da erken 3. trimester gebelik kayıpları olarak tanımlanır. Önemli risk faktörleri arasında Servikal travma öyküsü, kollajen bozuklukları ya da uterus/serviksin doğumsal anomalileri sayılabilir (121). Servikal efasman (silinme); serviks gerilme fonksiyonunun ana bileşeni olan kollajen miktarında azalma ve kollojenaz etkisinin artmasıyla meydana gelir (122).

Gebelikte serviksin ultrason görüntüleri servikal silinmenin doğumdan haftalar önce başladığını, term doğumlar için yaklaşık 32 haftada ve erken doğumlar için 16-24 haftada başladığını göstermiştir (123). Servikal yetmezlik spontan abortusların %0.2'sinden, 2. ve 3. trimester gebelik kayıplarının %16–20'sinden ve tekrarlayan erken gebelik kayıplarının %8–15'inden sorumludur (124). Servikal yetmezlik genellikle ikinci trimester kanamalarına yol açmakla birlikte preterm doğumlara da neden olabilmektedir. Transvajinal

ultrasonografi ile servikal dilatasyon ve kısalma değerlendirilebilir. Ancak düşük riskli kadınlar için evrensel servikal uzunluk taramasının uygulanması tartışmalıdır (125) (126). Bunun nedeni, düşük riskli popülasyonda kısa serviks prevalansının düşük olması ve erken doğum oluşumunu öngörmeye düşük duyarlılıktır (127, 128). Bununla birlikte, preterm doğum öyküsü olan kadınlarda, kısa servikal uzunluğun prevalansı daha yüksektir, yaklaşık %30'dur ve spontan erken doğumu tahmin etme duyarlılığı yaklaşık %70'dir (129-131). Bu kadınlar, progesteron ile antenatal tedaviden fayda görebilirler (132, 133). Servikal uzunluk ne kadar kısa olursa, spontan erken doğum riskinin o kadar yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Asemptomatik kadınlarda servikal uzunluğun 15 mm'den kısa olması, yaklaşık %34 oranında erken doğum riski ile ilişkilidir (134).

Transvajinal ultrason ile ölçülen servikal uzunluk, hem tekil hem de ikizlerde PTD riski ile ters orantılıdır. 22-24 haftalar arası gebelikte servikal uzunluğu 25 mm veya altında olan kadınlarda, servikal uzunluk ölçümü 40 mm ve üzerinde olan kadınlara kıyasla 35 haftadan önce PTD riski 6,5 kat, 32. gebelik haftasından önce PTD riski 7.7 kat artmıştır (135). Servikal uzunluk ve PTD riski arasındaki bağlantının uterin kontraksiyonlara karşı servikal yeterliliğin sürekliliğinin korunamaması ve kontraksiyonlara rezistansın azalması ilişkisi ile açıklanabileceği düşünülüyordu. Fakat kontraksiyonların her PTD'nin başlangıcını bildirmediğine ve PTB'yi öngörmeye klinik olarak kullanılabilir olmadığına, önceden PTD olan ve olmayan kadınlarda 24. haftadan önce başladığında progesteron takviyesinin servikal kısalmanın ilerlemesini yavaşlattığına ve PTD riskini azalttığına dair önemli kanıtlar (136-139) vardır. Bu çalışmalar, erken servikal kısalmanın (yumuşama ve olgunlaşma) doku zayıflığının pasif bir sonucu olmadığı, bunun yerine altta yatan nedene bakılmaksızın patolojik erken doğumun başladığını gösteren aktif bir süreç olduğu sonucunu desteklemektedir (140).

1.4.3.1. Yardımcı Üreme Teknikleri

Gebe kalma yöntemi PTD riski ile ilişkili bulunmuştur. Yardımcı üreme teknikleri sonrası artan PTD oranı, sadece çoğul gebeliklerden değil, aynı

zamanda tekil gebeliklerde de artan PTD oranından kaynaklanmaktadır. Fertilite tedavileri sonrası tekil gebeliklerde neredeyse iki kat artan PTD riski mevcuttur (141). In vitro fertilizasyon (IVF) ile elde edilen 12283 gebeliği, 1.9 milyon spontan tekil doğumla karşılaştıran 15 çalışmanın meta analizi (142), perinatal mortalite, PTD, düşük doğum ağırlığı ve SGA (gebelik yaşına göre küçük) bebeklerin IVF (in vitro fertilizasyon) ile iki kat arttığını raporlamıştır.

Çoğul gebelikler arasında PTD oranları, kendiliğinden gebe kalan ikizler ve üçüzlere göre yardımcı tekniklerle gebelikten sonra artmış gibi görünmemektedir, bu nedenle tekillerde artan oranların açıklaması belirsizdir. Üst genital traktusata mikrobiyal kolonizasyon, infertil çiftler arasında artan stres, fertilite tedavilerinin yan etkileri ve fetal defektler olası nedenler olarak öne sürülmüştür.

1.4.3.2. İlk Trimester Kanaması

Erken gebelik kanaması genellikle desidual kanamaya bağlıdır ve hem spontan erken doğum hem de iatrojenik erken doğum için artan risk ile ilişkilidir.

Desidual kanama, lokal trombin oluşumunu tetikleyen doku faktörünün salınımına neden olur. Desidual trombin üretimi, çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve monosit toplayan kemokinlerin ve preeklampsisi, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlılığına bağlı iatrojenik preterm doğum ve ayrıca spontan preterm doğum ile ilişkili faktörlerin artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (143). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, desidual hücre kaynaklı trombin, desidual hücre progesteron reseptör ekspresyonunu inhibe edebilir, bu da ablasyo plasenta veya PEMR ile ilişkili PTD ile sonuçlanabilir (144-146). Birinci trimester kanaması olan gebelikler, PEMR, ablasyo plasenta ve şiddetli preeklampsisi için yüksek risk altındadır (147). İlk trimesterde vajinal kanama ile 34 haftadan önce PTD ilişkisi geç PTD'ye göre daha güçlü bulunmuştur (148). Persistan vajinal kanaması ve ikinci trimesterde kanaması olan kadınlar, izole birinci trimester kanaması olanlara göre daha yüksek risk altındadır.

1.4.3.3. İkinci ve Üçüncü Trimester Kanamaları ve Kaybolan İkiz Fenomeni

İlk ve ikinci trimester kanamalarının spontan erken doğum için risk faktörleri olmasının yanısıra ilk trimesterden sonra açıklanamayan vajinal kanama yaşayan kadınlarda, kanama epizodlarının sayısı ile sonraki PTD riski artar. Plasenta previa veya ablasyo plasenta gibi plasental komplikasyonların yokluğunda görülen kanamalar, ayrıca erken doğum öncesi membran rüptürü riskini artırır. İlk trimesterde, erken doğum öncesi membran rüptürü riski iki kat, ikinci ve üçüncü trimesterde ise risk 10 kat daha fazladır (149, 150).

"Kaybolan ikiz" tanımı, ikizlerden birinin ilk üç aylık dönemde "kaybolması" veya kalp atımının durması ile konur. Kaybolan ikiz prevalansı, ikiz gebelikler arasında yüzde 10 ila 40'a kadar bildirilmektedir (151, 152). IVF ile gebe kalanlarda prevalansının doğal gebelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (153). Yakın tarihli bir metaanalizde (154) 34 haftadan erken preterm doğumun, kaybolan ikiz grubunda anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. 2020 tarihli multisenter prospektif bir çalışmada (155) kaybolan ikiz grubunda 34, 32 ve 28. gebelik haftalarından önce hem spontan hem de iatrojenik erken doğum riskinin arttığını gösterildi. Yine aynı çalışmada sonuçlar, kaybolan ikizlerde PTB riskinin, spontan gebe kadınlarda değil, sadece ART ile gebe kalan kadınlarda arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, kaybolan ikizlerde erken doğum sıklığının daha yüksek olmasının nedeni hala belirsizdir. Mevcut çalışma popülasyonunda, kaybolan ikizlerde erken doğumun ana nedenleri PEMR (spontan PTD'de %80) ve IUMF (in utero mort fetalis -endike PTD'de %75-) idi. Olası birkaç nedenden bazıları hem IUMF hem de PEMR için kaybolan ikizde meydana gelen inflamatuvar durumun intrauterin ortamı etkileyerek plasental yetersiz perfüzyon ve plasental inflamasyona yol açmasıdır. Kaybolan ikizdeki inflamatuvar süreç ile sonraki PTD riski arasındaki ilişkiyi belirlemek için, çalışmalar inflamatuvar sitokinler gibi bazı objektif kriterleri araştırmaktadır. İkincisi, ikiz Sonuç olarak intrauterin ortamda propiştirilme durumu uyarılabilir ve bu da uteroplental perfüzyonun bozulmasına neden olabilir.

1.4.3.4. Fetal Malformasyonlar

Genel olarak fetal malformasyonlar, erken doğum riskinin artmasıyla ilişkilidir (156). Ek olarak, polihidramnios ile sonuçlanan bazı spesifik fetal malformasyonlar bu riski daha da artırabilir. 2017 yılından 728 anomalili gebeliği dahil eden Amerika merkezli bir çalışmada (157) gebeliklerin spesifik olarak yüzde yirmi dokuzu preterm ve yüzde 15'i spontan preterm sonlandı. Gastrointestinal sistem anomalileri, 2.62 kat artmış spontan PTD olasılığı ile ilişkilendirilirken, sakrokoksigeal teratom, 4.50 kat artmış oran ile ilişkilendirilmiştir. İatrojenik ve spontan PTD'ler birlikte değerlendirildiğinde ise gastrointestinal sistem anomalisinin PTD riski 4.81 kat arttırdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak fetal anomalili gebeliklerin yaklaşık üçte biri terme ulaşmaz ve erken doğum riski anomaliye göre değişmektedir.

1.4.3.5. Çoğul Gebelikler

Çoğul gebelikler hem spontan hem de iatrojenik erken doğum riskini artırır. Tüm ikiz doğumların çoğu orta (32-33 hafta) ve geç erken doğum (34-36 hafta) grubu içindedir (158). Amerika Birleşik Devletleri'nde 32 haftadan önce erken doğum prevalansı dikoryonik ikizlerde %5, monokoryonik ikizlerde %10 raporlanmıştır (159).

Fetüs sayısı arttıkça erken doğum riski artması uterusun aşırı distansiyonunu ve doğum eyleminin erken başlamasına yönelik potansiyel yollar olarak fetal sinyalizasyonu düşündürür. Spontan erken doğum eylemine ek olarak, çoğul gebelikler, erken doğuma yol açan tıbbi ve obstetrik bozukluklarla daha sık komplike hale gelir. Fetal gelişim bozukluğu, fetal anomaliler, hipertansiyon, ablasyo plasenta ve fetal ölüm çoğul gebeliklerde daha sık görülür ve fetüs sayısı ile artar. İkiz gebeliklerin koryonisitesi de olumsuz gebelik sonuçları riskinde önemli bir faktördür. Monokoryonik ikiz gebeliklerin, dikoryonik ikiz gebeliklere kıyasla ölü doğum ve fetal büyüme kısıtlılığı ile komplike olma olasılığı daha yüksektir. Yenidoğan monokoryonik ikizlerin, dikoryonik ikizlere göre NEC ve nörolojik morbidite yaşama olasılığı daha yüksektir. Monokoryonik ikizler arasındaki ileri derecede erken PTD oranının ne kadarının spontan PTD ne kadarının iatrojenik olduğu açık değildir.

Çoğul gebelikler dışında polihidramnos ve uterin anomalilerde de uterus aşırı distansiyonu görülebilir. Bu durum myometriumda da istansiyonu artırır, hücrelerde sitokin ve prostaglandinlerin yapımını uyarır ve kontraksiyonları başlatır. Çoğul gebeliklerde uterin distansiyon dışında çoğul gebeliğin getirdiği endokrin nedenler de PTD'de rol oynayabilir. Çoğul gebelikler, tekil gebeliklere kıyasla daha yüksek miktarlarda östrojen, progesteron ve seks steroidleri üretir. Artan steroid üretimi, doğum eyleminin başlatılmasında bir faktör olabilir. Dolaşımdaki daha yüksek relaxin seviyeleri servikal yetmezliğe ve PTD'ye neden olabilir (160). Üremeye yardımcı tekniklerle elde edilen gebeliklerde embriyo transferlerinin sayısının azaltılması, bu tür gebeliklerde erken doğum riskini azaltmak için etkin bir strateji olarak tek embriyo transferinin önemini vurgulamaktadır (161).

1.4.4. Maternal Enfeksiyonlar

Çok sayıda multidisipliner çalışma, enfeksiyon/inflamasyon ile prostaglandinlerin aracılık ettiği PTD arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu gözlemlerin en tutarlısı, PTD'lerin %20-75'inde plasentalarda koryoamniyonitin histolojik kanıtlarını ve bu tür hastaların %30-60'ında pozitif membran kültürlerini tanımlayan plasental patologlar tarafından rapor edilmiştir (162-165). Perinatal Proje'de değerlendirilen 43940 doğumun yüzde 6'sında koryoamniyonit tespit edilmiş ve artan gebelik haftası ile oran azalmıştır: 28-32 hafta arası gebeliklerde yüzde 15, 33-36 hafta arası gebeliklerde yüzde 8 ve 36. gebelik haftasından sonra yüzde 5 (166).

Aseptomatik bakteriürinin PTD için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. En büyük çalışmalardan biri olan ve 1970 ile 1979 arasında 25.000'den fazla doğumu prospektif olarak inceleyen Cardiff Doğum Anketi'nde (167, 168) , veriler demografik ve sosyal koşullara göre ayarlandığında, aseptomatik bakteriüri, genel PTD veya spontan PTD oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili bulunmamıştır. Aseptomatik bakteriürisi olan gebe kadınların, piyelonefrit geliştirme risklerini azaltmak ve muhteme preterm riskini azaltmak için tedavi edilmeleri önerilmektedir (169).

1.4.4.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalığı olan kadınlarda, periodontal bakımla azalmayan yüksek PTD riski vardır, bu da bir neden-sonuç ilişkisinden çok paylaşılan duyarlılığı düşündürür. Genitoüriner sistem ve sindirim yolları, konakçı bağışıklık faktörlerinin vücudu koruduğu mikrobiyal kolonizasyonun ana bölgeleridir, bu nedenle paylaşılan risk faktörleri olası görünmektedir. İki sistematik inceleme (170, 171), periodontal hastalık ile spontan PTD arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir, ancak spontan PTD dahil olmak üzere gebelik komplikasyonlarının periodontal hastalıktan kaynaklandığına dair kesin kanıt sağlamamıştır.

Periodontal hastalık ile PTD arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Periodontal flora, fetoplasental üniteyi besiyeri olarak kullanabilir ve lokal inflamasyona neden olabilir veya periodontal kaynaklı inflamatuvar mediatörler sistemik inflamasyona neden olabilir. Alternatif bir açıklamada, periodontal hastalığın, belirli bir uyarana (örn., bakteriler) abartılı bir lokal veya sistemik inflamatuvar yanıtı karşı genetik yatkınlığı olan ve iki ayrı olumsuz klinik olaya yol açan bireylerin bir belirtisi (periodontal hastalık ve PTD) olduğu yönündedir. Bu tür bireyler ayrıca erken doğuma veya membranların erken rüptürüne yol açan sitokinlerin artan üretimi ile vajinal bakterilere aşırı tepki verebilir. Bu nedenle periodontal hastalık ve erken doğum epidemiyolojik olarak bağlantılı olabilir ancak nedensel olarak ilişkili olmayabilir (172-175).

1.4.4.2. Genital Trakt Enfeksiyonları

Sistemik ve genital sistem enfeksiyonları PTD ile ilişkilidir. Zarları intakt spontan erken doğum eylemi yaşayan kadınlarda alt genital sistem florası genellikle amniyotik sıvı, plasenta ve zarlarda gösterilir. Flora; Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Fusobacterium türleri, Gardnerella vaginalis, Peptostreptococci ve Bacteroides türlerini içerir. Çok sayıda çalışma (176-184), erken doğum ve doğum ile grup B streptokoklar (GBS), Chlamydia trachomatis, bakteriyel vajinoz (BV), Neisseria gonorrhea, sifilis, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma türleri, kapsülsüz Haemophilus influenzae ve persistan

insan papilloma virüsü 16/18 dahil olmak üzere çeşitli genital sistem enfeksiyonları ve kolonizasyonu arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Diğer taraftan, servikovajinal sıvıdaki *Mycoplasma hominis*, PTD için bir risk faktörü gibi görünmemektedir (185-188). Amerika Birleşik Devletleri'nde 14 milyondan fazla tekil canlı doğumu içeren retrospektif bir kohort çalışmasında (189), klamidy ve sifiliz enfeksiyonu ile ilişkili PTD oranı sırasıyla yüzde 9,9 yüzde 13,3'tür. *Candida* türlerinin kolonizasyonu PTD için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (190).

Genital sistem dışındaki enfeksiyonlar da, en yaygın olarak idrar yolu ve intraabdominal enfeksiyonlar (örn., piyelonefrit ve apandisit) PTD ile ilişkilendirilmiştir. Varsayılan hastalık mekanizması, yakındaki üreme organlarının enfeksiyonudur, ancak uzak bölgelerdeki enfeksiyonlar - özellikle kronik iseler - ayrıca PTD riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

1.4.4.3. Vajinal Mikrobiyom

Bazı vajinal mikrobiyomların artan PTD riski ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar (191-193) vardır ve bu mikrobiyomların prevalansı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Örnek olarak, BVAB1'in (bakteriyel vajinozis ilişkili bacterium-1) taşınması, PTD ile pozitif ilişkili bulunmuştur ve Avrupa atalarına kıyasla PTD riskinin yüksek olduğu bilinen Afrika kökenli gebe kadınlarda daha yaygındır, buna karşın *Lactobacillus crispatus*'un taşınması PTD'ye karşı koruyucu bulunmuştur ve Avrupa kökenli gebe kadınlarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir (191). Bakteriyel vajinozis (BV), vajina ekosisteminin normal olarak baskın olan laktobasillerinin yerini gram negatif anaerobik bakterilerin (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus* ve *Mycoplasma* türleri) aldığı bir durumdur. BV, iki kat artmış PTD riski ile ilişkilidir. BV ve PTD arasındaki ilişki, BV gebeliğin erken döneminde tespit edildiğinde daha güçlüdür. İlişkiye rağmen, BV'nin antibiyotik ile eradikasyonu, PTD riskini tutarlı bir şekilde azaltmadığı bilinmektedir. PTD'li 107 hasta ve zamanında doğum yapan 432 kadın arasında servikovajinal mikrobiyotayı inceleyen bir vaka kontrol çalışması (192), *Mobiluncus*

curtisii/mulieris'in, tüm katılımcılar arasında PTD riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili tek bakteri taksonu olduğunu buldu. Bununla birlikte, Afrikalı Amerikalı kadınlar arasında, beş ayrı taksonun PTD ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir; bunlardan M. curtisii/mulieris ve Mageeibacillus indolicus sırasıyla yüzde 60 ve yüzde 55'in üzerinde oranlarda PTD ile en güçlü ilişkiye sahip olduğu raporlanmıştır. Fakat bu ilişki, bu taksonlara sahip ancak aynı zamanda bol miktarda Lactobacillus bulunan hastalarda saptanmamıştır. Vajinal mikrobiyomu olumlu şekilde değiştirmek için tasarlanan müdahalelerin PTD riskini ortadan kaldırıp kaldırmayacağı bilinmemektedir. Mevcut araştırmalar, vajinal disbiyozun perinatal komplikasyonların oluşumu üzerindeki rolünü değerlendirmek için vajinal mikrobiyomu sekanslamaya odaklanmıştır.

Düşük riskli kadınlarda evrensel taramayı önermek için yeterli kanıt mevcut değildir (194-196). Ancak erken doğum riski yüksek kadınlarda erken tarama ve tedavi (22 haftadan önce) düşünülmesi önerilmektedir (197).

1.4.5. İntraamniyotik Enfeksiyon/İnflamasyon

Spontan erken doğumun önde gelen nedenlerinden biri intraamniyotik inflamasyon varlığıdır; prevalansı erken doğum yapan ve membranları intakt olan kadınlarda yaklaşık %30'dur ve preterm doğum öncesi membran rüptürü olan kadınlarda %60'a varan bir prevalansa sahiptir (198-202). Gebelikte semptomlar ve komplikasyonlar ne kadar erken ortaya çıkarsa, spontan erken doğumun patofizyolojisinde intraamniyotik inflamasyonun rolü o kadar yüksektir (198). İntraamniyotik inflamasyon klinik olarak koryoamniyonit şüphesi olmadan ortaya çıkabilir ve farklı şekillerde gelişebilir. En yaygın yol, amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonudur (MIAC) (203, 204). Amniyotik boşlukta mikroorganizmaların varlığı, amniyotik sıvıda saptanabilen bir inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarır. Bu inflamatuvar yanıt intraamniyotik inflamasyon olarak bilinir. Mikroorganizmanın yüzeyindeki spesifik reseptörler konak immün sistemine bağlanır. İlgili diğer mekanizmalar, plasenta ve fetal membranlardan amniyotik sıvıya salınan endojen araçlarla (alarminler) ilgilidir. "Alarminler", MIAC ile aynı reseptörler sistemi aracılığıyla

intraamniyotik inflamasyonu tetikler, ancak farklı olarak “steril” intra-amniyotik inflamasyona yol açar (200). Amniyotik boşlukta mikroorganizmaların varlığına bakılmaksızın, intraamniyotik inflamasyonun varlığı, yüksek riskli kadınların kaçınılmaz olarak erken doğum yapmasına neden olur. Böylece intraamniyotik inflamasyonu olan kadınlar kısa bir latent fazdan sonra doğum yaparlar (200). Bugüne kadar, klinik pratikte intraamniyotik inflamasyonu tanımlamak için kullanılan tek yöntem amniyosentezdir; çok düşük komplikasyon riski ile güvenli olsa da invaziv bir prosedürdür.

1.5. Erken Doğum Eyleminin Patofizyolojisi

Erken doğumu önlemek için insan doğum sürecini başlatan fizyolojinin net bir şekilde anlaşılması gerekir. Bu amaçla, doğum sürecini başlatmak için gebe uterusun kontraktilite durumunu kontrol eden hormonal etkileşimleri anlamak çok önemlidir.

İlk olarak 1930'larda George Corner (205, 206) tarafından, daha sonra 1950'lerde Arpad Csapo (207, 208) tarafından doğum süreci ve zamanlamasının, gebeliği sürdürmek için uterin sessizliğini destekleyen ve doğumu tetikleyen faktörlere karşı çıkan progesteronun net etkisi ile kontrol edildiği bildirilmiştir. Günümüzde, gestasyonel dokulardaki (myometriyum, serviks, desidua ve fetal membranlar) inflamasyonun doğum için anahtar bir tetikleyici olduğu ve bunu progesteronun gevşetici etkilerine karşı çıkararak ve progesteron çekilmesini indükleyerek yaptığı netlik kazanmıştır (209).

Term ve preterm doğum, ortak doğum yolağının bir parçası olarak kabul edilen anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri paylaşır. Bu yolak:

- i. Servikal değişiklikleri (yumuşama ve olgunlaşma),
- ii. Membran/desidua aktivasyonunu ve
- iii. Artan uterus kontraktilitesini içerir.

Temel fark; termde spontan doğum, ortak doğum yolağının fizyolojik aktivasyonundan kaynaklanır, erken doğum bu yolağın tamamen veya kısmen

patolojik aktivasyonunun sonucudur. Aktivasyondan sorumlu bu patolojik sebep yolağın asenkron başlangıcına neden olur. Bu asenkron aktivasyon klinik olarak 3 şekilde karşımıza çıkabilir:

- i. Süreç ağırlıklı olarak serviksi etkilediğinde servikal yetmezlik;
- ii. Süreç miyometriyumu etkilediğinde erken uterus kontraksiyonları; veya
- iii. Olası nedenin koryoamniyotik zarlar üzerinde etkili olması durumunda preterm erken memebren rüptürü (PEMR).

Doğum eylemi kısa süreli olmasına rağmen (en fazla saat veya gün), doğum, ortak yola dahil olan anahtar dokuların hazırlık aşamasını içeren daha uzun bir süreçtir. Bu nedenle, servikal değişiklikler haftalar içinde meydana gelir, myometriyal kontraktilite doğum başlamadan önce artar ve servikovajinal mukusta fetal fibronektin (FFN) görünümünün, desidua ve membranların aktivasyonunu gösteren ekstrasellüler matriks (ECM) bozulmasını yansıttığı düşünülebilir.

Doğum eylemi için fetal olgunluk temelli bir sinyal, fetal hipotalamustan kaynaklanır ve CRH artan salgılanmasına yol açar, bu da sonuçta fetal adrenaller tarafından ACTH (adrenokortikotropik hormon) ve kortizol üretimini uyarır, bu da nihayetinde ortak doğum yolağının aktivasyonuna yol açar. Dolayısıyla fetus, fetal inflamatuvar yanıt bağlamında erken doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunabilir.

Spontan PTD en iyi, preterm erken membran rüptürü ve doğum olmaksızın preterm erken servikal silinme ve dilatasyonun klinik sunumlarının tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilen çoklu etiyolojilerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı bir sendrom olarak anlaşılabilir. Bazı nedenler preterm doğumu akut olarak başlatır -posttravmatik ablasyo plasenta gibi-, fakat çoğu birkaç hafta boyunca daha subakut veya yavaş bir yol izler.

1.5.1. Servikal Değişiklikler: Yumuşama ve Olgunlaşma

Serviks gebelik ve doğumda kritik bir yapıdır; yapısal bütünlüğünü korumalı ve gebelik sırasında fiziksel bir bariyer görevi görmeli ve daha sonra

doğum sırasında fetüsün geçişine izin vermelidir. Bu değişiklik akut değildir; fizyolojik olarak, gebelik süresince meydana gelir ve servikte servikal olgunlaşma olarak ortaya çıkan biyokimyasal ve biyomekanik değişiklikleri gerektirir (210, 211). Servikal olgunlaşmanın altında yatan moleküler süreçler fizyolojik ve patolojik doğum arasında farklıdır ve patolojik doğum etiyolojileri arasında farklılık gösterebilir. Kollajen, serviksin gerilme kuvvetine ana katkı maddesi olmasına rağmen, glikozaminoglikanlar (GAG'lar), dokunun viskoelastik özelliklerini belirlemek için kritik öneme sahiptir. GAG'lar, birçok role hizmet eden uzun, dallanmamış polisakkaritlerdir. ECM'nin hayati bileşenleridir; viskoz doku özelliklerine katkıda bulunan doku hidrasyonunu belirlemeye yardımcı olurlar ve ECM'nin genel mimarisini stabilize ederler. Ek olarak, dekorin gibi lösün açısından zengin küçük proteoglikanların (çekirdek proteinlerine bağlı GAG'lar), soluble büyüme faktörleri ve inflamasyon mediatörleri ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (212). Servikal olgunlaşma sırasında ECM'deki değişiklikler, inflamatuvar yanıtı benzer bir süreçle inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller vb.) servikal stromaya akışını içerir. Bu hücreler, ECM metabolizmasını etkileyen sitokinler ve prostaglandinler üretir. Prostaglandinler, servikal olgunlaşmayı fizyolojik olarak etkiler ve doğum eylemi indüksiyonunda serviksi olgunlaştırmak için farmakolojik ajanlar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Servikal olgunlaşma, kollajen yıkımını uyararak olgunlaşmayı indükleyen östrojen ve bu östrojenik etkileri bloke eden progesteron tarafından düzenlenir. Ayrıca, bir progesteron reseptör antagonistinin uygulanması servikal olgunlaşmayı indükleyebilir ve progesteron uygulamasının olgunlaşmayı geciktirdiği ve hatta tersine çevirdiği bildirilmiştir (213). Servikal olgunlaşma mekanizmalarında rol oynayan diğer bir aracı, inflamatuvar bir aracı olarak hareket edebilen nitrik oksittir (NO) (214). Bu servikal değişiklikler doğum başlangıcından birkaç hafta önce kademeli olarak ortaya çıkar. PTD'den önce genellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde haftalarca süren servikal olgunlaşma görülür; bu, serviksin yumuşaması ve incilmesi ile klinik muayenede ve serviksin ultrason muayenesinde servikal "hünileşme" ve endoservikal kanal uzunluğunun kısalmasıyla karşımıza çıkar (215).

1.5.2. Artmış Uterin Kontraktilite

Doğum eylemi, birkaç dakika süren ve intrauterin basınçta çok az artışa neden olan epizodik koordine olmayan miyometriyal kontraktürlerden, nihayetinde doğuma götüren intrauterin basınçta belirgin artışlar üreten daha koordineli kontraksiyonlara doğru bir değişiklik ile karakterizedir. Kontraktürden kontraksiyon paternine geçiş tipik olarak geceleri başlar ve bu da nöral kontrolü düşündürür. Kontraktürlerden kontraksiyonlara geçiş, normal doğuma kadar ilerleyebilir veya inflamasyonun bir sonucu olarak (örneğin, maternal enfeksiyon veya abdominal cerrahi) asenkron olarak ortaya çıkabilir.

Oksitosin, hipotalamusun desidua ve paraventriküler çekirdekleri tarafından üretilir ve hem endokrin hem de parakrin rolleri vardır. Oksitosinin plazma konsantrasyonları, uterus kontraktilitesini yansıtır; bu, oksitosinin uterus kontraktilitesinde sirkadiyen ritme aracılık ettiğini düşündürür (216). Hücreler arası iletişim, doğumdan önce miyometriyumda gelişen ve doğumdan sonra kaybolan gap-junctionların oluşumuyla ortaya çıkan doğum eyleminin bir başka özelliğidir. Gap-junction formasyonu ve gap-junction proteini connexin 43'ün insan miyometriyumundaki ekspresyonu, term ve erken doğumda benzerdir. Bu bulgular, gap-junctionların oluşumunun ve artan connexin 43 ekspresyonunun, doğumun başlangıcından önce kontraktürlerden kasılmalara geçişten sorumlu olan moleküler ve hücreler arası olayların bir parçası olduğunu düşündürür. Östrojen, progesteron ve prostaglandinlerin, gap-junction oluşumunun düzenlenmesinde ve connexin 43'ün ekspresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.

1.5.3. Desidual Membran Aktivasyonu

Maternal desidua ve fetal membranlar, gebeliğin son haftalarında, membranların kendiliğinden rüptürüyle sonuçlanan anatomik ve biyokimyasal değişikliklere uğrar (217). Bu mekanizmanın erken aktivasyonu, tüm erken doğumların yaklaşık %40'ının klinik öncülü olan PEMR'ye yol açar. Membran rüptürü normalde doğumun ilk aşamasında meydana gelse de prematür rüptüre olmuş membranlarla yapılan histolojik çalışmalar;

- i. Kollajen tip I, III ve V'in azaldığını (218),
- ii. Doku remodellingi ve yara iyileşmesi sırasında eksprese olan tenascin miktarının arttığını (218),
- iii. Normal dalgalı kollajen paterninin bozulduğunu göstermiştir.

Bu da membran rüptürünün doğum eyleminin başlangıcından önce gerçekleştiğini işaret etmektedir.

FFN'nin saptanmasıyla değerlendirilen ECM'nin bozulması, doğumun ortak yolunun bir parçasıdır. 22 ve 37. gebelik haftaları arasında servikovajinal salgılarda FFN veya patojenle ilişkili moleküler paternlerin varlığı, desidual-koryonik ara yüzün bozulmasının kanıtıdır ve artan PTD riski ile ilişkilidir. Membran/desidua aktivasyonunun kesin mekanizması belirsizdir, ancak matriksi parçalayan enzimler ve apoptozis -programlanmış hücre ölümü- sorumlu tutulmaktadır. PEMR'li kadınların amniyotik sıvısında matriks metalloproteinazlarının (MMP'ler) ve düzenleyicilerinin (metalloproteinazların doku inhibitörleri [TIMP'ler]) artan seviyeleri belgelenmiştir (219). Apoptozis, proapoptotik genlerin ekspresyonunun artması ve antiapoptotik genlerin ekspresyonunun azalması yoluyla membran rüptürü mekanizmasında da rol oynayabilir. MMP-9, amniyonda apoptozu indükleyebilir (220, 221).

1.5.4. Doğumun Başlangıcına Fetal Katılım

Fetal bir sinyal, hayvanlarda ve insanlarda doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunur. Fetal hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinin hasarlanması koyunlarda gebeliğin uzamasına neden olur (222, 223). Bu hayvan deneyinin insandaki karşılığı, uzun süreli gebelik ile de karakterize edilen anensefalidir. Mevcut paradigma, bir kez olgunluğa ulaşıldığında, fetal beyin - özellikle hipotalamusun - CRH salgısını arttırdığı ve bunun da fetal adrenaller tarafından ACTH ve kortizol üretimini uyardığıdır. Koyunlarda kortizolün ve primatlarda DHEAS artışı, sonunda ortak doğum yolunun aktivasyonuna yol açar (224, 225).

1.5.5. Erken Doğum Sendromu

Obstetrik taksonomi, hastalık mekanizmasına değil, büyük ölçüde klinik sunuma dayanmaktadır. PTD, enfeksiyon, vasküler hasar, uterin distansiyon, anormal allojenik tanıma, stres veya diğer patolojik süreçlerin ortak klinik sunumu olarak ortaya çıkabilir. Genellikle aynı hastada bu faktörlerin birden fazlası etkindir. Bu nedenle erken doğum, tek bir tanı testinin veya tek bir tedavinin olmadığı bir sendromdur.

- i. Obstetrik sendromlar aşağıdaki özellikleri paylaşır:
- ii. Çoklu etiyolojiler
- iii. Kroniklik
- iv. Fetal katılım
- v. Adaptif klinik belirtiler
- vi. Gen-çevre etkileşimleri nedeniyle değişken duyarlılık

Bu özelliklerin her biri PTD için geçerlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, PTD'nin birden fazla etiyolojisi vardır. Erken doğum eylemine giden yolların, gebeliğin ikinci trimesterinde kısa bir serviks veya vajinal sıvıda artmış FFN konsantrasyonlarının gözlemlenmesi ile erken doğum eylemi arasındaki zaman aralığında görüldüğü gibi kronik olduğu gösterilmiştir. Amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu olan kadınlarda PTD için fetal katılım gözlenmiştir (226). Erken doğum, annenin enfekte olmuş dokuyu ortadan kaldırmasına ve fetüsün enfekte bir ortamdan çıkmasına izin veren enfeksiyona karşı konak savunmasının adaptif bir mekanizması olarak görülebilir (227). Dolayısıyla tokoliz veya serklaj gibi doğum yolağının aktivasyonunu indükleyen hastalığın temel mekanizmaları hedef almayan ve doğumun ortak terminal yolunu hedefleyen tedavilerin etkili olmaması şaşırtıcı değildir.

Artan kanıtlar, maternal ve fetal genomların varlığının çatışan çıkarları ile komplike olan erken doğum eylemine yol açan gen-çevre etkileşimini göstermektedir. Bu en çok maternal genital sistem kolonizasyonu ile PTD arasındaki ilişkiye dair çalışmalarda belirgindir (228-230).

Özet olarak preterm doğum sendromunda yer alan patolojik süreçler, intrauterin inflamasyon/enfeksiyon, vasküler bozukluklar, uterin distansiyon, maternal-fetal toleransın bozulması, alerjik sebepler, servikal yetmezlik ve endokrin bozuklukları içerir.

1.5.6. Intrauterin Enfeksiyon

Piyelonefrit ve pnömoni gibi sistemik maternal enfeksiyonlar sıklıkla insanlarda erken doğum başlangıcı ile ilişkilidir. İntrauterin enfeksiyon, erken doğuma yol açan sık ve önemli bir hastalık mekanizmasıdır. İntrauterin enfeksiyon veya mikrobiyal ürünlerin gebe hayvanlara sistemik uygulanması erken doğum ve doğum ile sonuçlanabilir ve önemli kanıtlar subklinik intrauterin enfeksiyonların erken doğum ve doğum ile ilişkili olduğunu göstermektedir (231-233). Ayrıca, fetal enfeksiyon ve inflamasyon, serebral palsi ve kronik akciğer hastalığına yol açan fetal veya neonatal hasarın oluşumunda rol oynar (234). Mikrobiyolojik ve histopatolojik çalışmalar, erken doğum vakalarının %25-40'ından enfeksiyona bağlı inflamasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Enfeksiyona bağlı fetal stres durumunda, fetal kortizol/DHEA oranı düşük kalır ve fetal adrenal bez hacmi ile fetal kortizol veya DHEA seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki yoktur (235). Bu da, enfeksiyon aracılı PTD'nin, yukarıda açıklanan HPA ekseninin erken aktivasyonundan farklı bir yolak üzerinden hareket edebileceğini düşündürmektedir.

1.5.6.1. Erken Doğumda İntrauterin Enfeksiyon Sıklığı

Amniyotik sıvı kültürlerinin preterm doğum yapan ve membranları sağlam olan kadınlarda mikroorganizmalar için pozitif prevalansı yaklaşık %13'tür ve kültür yerine polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri kullanılarak tanımlanabilen ek enfeksiyon vakaları vardır (236). PTD'deki gebelik yaşı ne kadar erken olursa, amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu o kadar olasıdır. PEMR'de mikroorganizmalar için pozitif amniyotik sıvı kültürlerinin prevalansı yaklaşık %32'dir (237). İkinci trimesterde dilate serviksli kadınlarda pozitif amniyotik sıvı kültürlerinin prevalansı %51'dir (238).

Amniyotik sıvıda en sık bulunan mikroorganizmalar Mycoplasma ve Ureaplasma urealyticum'dur (239).

1.5.6.2. Kronik Bir Süreç Olarak İntrauterin İnfeksiyon

İntrauterin inflamasyonun/infeksiyonun kronikliğini destekleyen kanıtlar, amniyotik sıvının mikrobiyolojik durumunun yanı sıra amniosentez sırasında inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonuna ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir (228). İkinci trimester amniosentezde elde edilen amniyotik sıvı örneklerinden *M. hominis* ve ayrıca *U. urealyticum*'u içeren genital mikoplazmalar, özellikle *U. urealyticum*'lu hastalarda erken doğum ve histolojik koryoamniyonit ile birlikte tespit edilmiştir (240, 241). Preterm doğum yapan kadınlardan alınan ikinci trimester amniyotik sıvı örneklerinde birçok inflamatuvar belirteç düzeyinin arttığı rapor edilmiştir. Bu gözlemler, gebeliğin ikinci trimesterinde amniyotik boşlukta infeksiyon ve inflamasyonun haftalar sonra erken doğuma yol açabileceğini düşündürmektedir. İntrauterin infeksiyonun en ileri aşaması fetal infeksiyondur. Amniyotik sıvı kültürü pozitif olan fetusların %33'ünde, amniyotik sıvı kültürü negatif olanların %4'ünde kordosentez ile alınan kanda fetal bakteriyemi tespit edilmiştir (242). Doğumu tetikleyen moleküler araçlar (sitokinler ve diğer inflamatuvar araçlar), konağı enfeksiyona karşı koruyanlarla benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla intrauterin enfeksiyona yanıt olarak erken doğum eyleminin başlaması, anne için ve viabilitesini kazanmış fetüs için bir konak savunma mekanizmasıdır. Bakteriler, prostaglandin sentezine yol açarak uterusun kontraksiyonları uyaran fosfolipaz A2 ve endotoksin üretirler. Bazı organizmalar (örneğin, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* ve *Enterobacter*), fetal membranları bozabilen proteazlar, kollajenazlar ve elastazlar üretir, bu da preterm prematür membran rüptürüne yol açar ve ardından spontan ya da iatrojenik preterm doğum tetiklenir. Bakteriyel ligandlar, desidual, amniyon, koryon, servikal, plasental ve lokal lökosit hücre zarlarında eksprese edilen toll-like reseptörlere (TLR'ler) bağlanır. Bu, spontan preterm doğuma neden olan maternal ve/veya fetal inflamatuvar yanıtı tetikleyen transkripsiyon faktörü NF-kappaB'yi indükler. Bu TLR aracılı yanıt,

nihai olarak, aktive edilmiş nütrofillerin ve daha az ölçüde, aktive makrofajların ve çeşitli proinflatuar mediatörlerin (IL1, 6 ve 8; tümör nekroz faktörü [TNF], granülosit koloni uyarıcı faktör [G-CSF], koloni uyarıcı faktör 2 [CSF-2] ve matriks metalloproteinazlar [MMP'ler]) varlığı ile karakterize edilir. Bu yanıtın temel araçları, amniyon ve desiduada siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunu indükleyerek prostaglandin üretimini artıran ve koryonda prostaglandin metabolize edici enzim 15-hidroksiprostaglandin dehidrojenazı (PGDH) inhibe ederek prostaglandin üretimini artıran IL-1 beta ve TNF'dir (243, 244). Ayrıca, IL-1beta ve TNF, fetal membranların ve serviksin hücre dışı matriksini bozmak için amniyokoryon, desidua ve servikte çeşitli MMP'lerin ekspresyonunu doğrudan artırır.

1.5.6.3. İnfeksiyon, Erken Doğum Eylemi ve Yenidoğan Sonuçları

Desiduada bulunan veya desiduaya ulaşmak için assendan ilerleyen mikroorganizmalar, konak savunmasına ve çevresel etkilere bağlı olarak, lokal bir inflammatuar reaksiyonu ve proinflatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve inflammatuar mediatörlerin üretimini uyarabilir. Başlangıçta ekstraamniyotik olan bu inflammatuar süreç, servikal silinme, koriodesidual arayüzün daha fazla inflamasyonu ve uterin kontraksiyonlara neden olarak amniyotik sıvıya ve nihayetinde fetüse ilerleyebilir. Fetüse erişim sağlayan mikroorganizmalar, artan interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonları ve ayrıca nütrofil ve makrofaj aktivasyonu ile sistemik bir inflammatuar yanıt olan fetal inflammatuar yanıt sendromunu (FIRS) ortaya çıkarabilir (245, 246). FIRS, intakt membranları olan ve PTD tanısı alan kadınlarla PEMR'li kadınların fetüslerinde tanımlanan subklinik bir durumdur. FIRS'li fetüslerde neonatal komplikasyon oranı daha yüksektir ve sıklıkla amniyotik kavitenin subklinik mikrobiyal invazyonu olan annelerden doğarlar. FIRS vakalarında artan fetal plazma MMP-9 konsantrasyonları, nütrofil ve yüksek granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) plazma konsantrasyonları multisistemik tutulumun kanıtıdır. FIRS'in histolojik özelliği, funisit ve koryonik vaskülitir. Sistemik fetal inflammatuar yanıt, doğum olmadığında çoklu organ disfonksiyonu, septik şok ve ölümlle sonuçlanabilir

(247). Funisitli yenidoğanlar, neonatal sepsis, bronkopulmoner displazi ve serebral palsi gibi uzun vadeli morbiditeler açısından yüksek risk altındadır.

1.5.6.4. Gen-Çevre Etkileşimleri

Hem genotipe hem de bir çevresel faktöre maruz kalan bireyler arasında bir hastalık (oluşma veya ciddiyet) riski, yalnızca genotipin veya çevresel maruziyetin varlığında tahmin edilenden daha fazla veya daha az olduğunda, bir gen-çevre etkileşiminin mevcut olduğu kabul edilir. Mikroorganizmaların varlığına verilen inflamatuvar yanıt, bazı bulaşıcı hastalıkların olasılığını ve seyrini belirleyen konakçı genotipi ve çevre arasındaki etkileşimler tarafından kontrol edilir. Böyle bir etkileşimin bir örneği, BV ile tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) için bir alel arasında PTD için rapor edilmiştir. Maternal BV, spontan erken doğum için tutarlı bir şekilde rapor edilen bir risk faktörüdür, ancak BV tedavisi BV'li kadınlarda PTD'yi güvenilir bir şekilde önlemez (248-251). Potansiyel bir açıklama, kadınların BV taşıyıcılığına ve PTD ile ilişkili olduğu bilinen TNF- α alel 2'ye sahip olup olmadıklarına göre PTD oranlarının araştırıldığı bir çalışmadan gelmiştir. Hem BV hem de TNF- α aleli 2, erken doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş ve hem BV hem de TNF- α aleli 2 olan kadınlarda PTD riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (252). Sonuç olarak diğer gen-çevre etkileşimlerinin de PTD'ye katkıda bulunabileceğini varsaymak mantıklıdır.

1.5.7. Maternal/Fetal Stresin İndüklediği Hipotalamo-Hipofizer Aksın Erken Aktivasyonu

Fetal stres, uteroplasental vasküler yetmezlikten kaynaklanır ve şiddetli ise klinik olarak preeklampsia veya fetal büyüme kısıtlılığı olarak ortaya çıkabilir. Bu bozuklukları gösteren gebeliklerin spontan veya iatrojenik preterm eylem ile sonuçlanması muhtemeldir (253). Regresyon modellerinde, spontan PTD ile sonlanan gebeliklerde yapılan histolojik incelemelerde, plasental vasküler hasar, kanama, fetal vasküler bozulma veya maternal spiral arteriollerin normal fizyolojik transformasyonunun olmaması normal gebeliklere oranla dört ila yedi kat artmıştır (253).

Major maternal psikososyal stres (depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete) annenin hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive edebilir ve iki kattan daha az artmış spontan preterm eylem riski ile ilişkilendirilmiştir, fakat bu ilişki fetal stres ile gözlemlenenden daha zayıftır (254-258). Gebeliğin erken döneminde depresif semptomları olan kadınlarla yürütülen prospektif bir kohort çalışması (259), bu kadınların, bu semptomları olmayan kadınlara göre neredeyse iki kat daha fazla PTD riskine sahip olduğunu ve riskin, depresyonun şiddeti arttıkça arttığını, bunun da bir doz-yanıt etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Fetal veya daha az sıklıkla maternal stres, fetal HPA ekseninin erken aktivasyonunu indükleyebilir ve spontan preterm eyleme yol açan bir dizi hormonal değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu değişiklikler:

- ◇ Stresin indüklemesi sonucu doğum için bir plasental saat gibi işlev gören plasental CRH üretimi ve salgılanması artar (260). Bu sürecin hızlanması PTD ile sonuçlanır ve yüksek maternal CRH seviyeleri ile ilişkilidir (261, 262).
- ◇ Annede, hipotalamus tarafından salgılanan CRH, hipofizden ACTH salınımını uyarır, bu da adrenallerden kortizol salgılanmasını indükler ve negatif bir feed-back yoluyla hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH salınımı inhibe olur. Gebelik süresince, trofoblast, amniyokoryon ve desidual hücreler de CRH (plasental CRH olarak adlandırılır) salgılar. Normal bir gebelikte, fetal HPA ekseninin olgunlaşmasının ve fetal adrenal bezin fetal zonunun 25. gebelik haftasından itibaren gelişiminin, plasental CRH salınımında artışa yol açan fetal kortizol sekresyonunda progresif bir fizyolojik artışa neden olduğu varsayılmaktadır (263). Çünkü, Anne HPA ekseninin aksine, plasental CRH üretimi, kortizol tarafından pozitif bir feedback ile stimule edilir. Plasental CRH sekresyonu, fetal hipofizi ve adrenal kortizol salınımı için uyarırken aynı zamanda amniyokoryon ve desiduayı prostaglandin salgılaması için uyarır, bu da ikinci bir pozitif feedback döngüsü yoluyla plasental CRH salınımını stimule eder (264).

Bu pozitif ve negatif feedback döngülerinin net etkisi, gebelik ilerledikçe anne ve fetüsün kanında ve amniyotik sıvıda artan CRH, glukokortikoid ve prostaglandin seviyeleridir. Prostaglandinler, servikal olgunlaşmayı ve uterus kontraktilesini teşvik ettikleri için doğuma giden ortak son yolun ayrılmaz bir parçasıdır. Terme yakın dönemde, CRH'nin etkileri, anne plazmasındaki CRH bağlayıcı proteinde büyük bir azalma sonucu (265) doğumun doğrudan tetikleyicisi olan serbest CRH miktarındaki artışa bağlı olarak artar. Çünkü CRH'nin uterin kontraktileteyi doğrudan uyarma yeteneği vardır. Fetal HPA ekseninin stres kaynaklı aktivasyonu, fetal karaciğerde 16-hidroksi-DHEA-S'ye dönüştürülen DHEA-S'nin adrenal sentezini uyarır. Plasental CRH, fetal adrenal DHEA üretimini de doğrudan artırır. Placenta, DHEA ve DHEA-S'yi estron (E1), estradiol (E2) ve estriole (E3) dönüştürür, bu da gap junction oluşumunu, oksitosin reseptörlerini, prostaglandin aktivitesini ve koordineli kas kasılmasından sorumlu enzimlerin (miyozin hafif zincir kinaz, kalmodulin) üretimini artırır. Dolaşımdaki yüksek östrojen seviyeleri PTD için bir belirteçtir. Tükürük E3'ünün seri ölçümlerini elde eden prospektif bir çalışmada (266), erken doğum yapan tekil gebeliği olan kadınlarda, ortalama tükürük E3'ünü, gebeliğin 24 ila 34. haftasında doğum yapanlarda termde doğum yapanlara göre daha yüksek bulmuştur ve her iki grupta da doğum eyleminin başlamasından üç ila dört hafta önce tükürük E3'ünde belirgin bir artış meydana geldiği gösterilmiştir.

1.5.8. Uteroplasental İskemi ve Desidual Kanama

İnflamasyon aracılı erken doğum yapan kadınlardan alınan plasental patoloji örneklerinde görülen en yaygın anormallikler, maternal ve fetal dolaşımın vasküler lezyonlarıdır. Maternal lezyonlar, spiral arteriollerin fizyolojik transformasyonunun başarısızlığını, ateroskleroz ve trombozu içerir. Fetal anormallikler, azalmış sayıda villöz arterioller ve fetal arteriyel trombozu içerir. Vasküler lezyonlar ile erken doğum/doğumu birbirine bağlayan bir mekanizma, primat modellerinde spiral arteriollerin miyometriyal segmentinde fizyolojik transformasyonun başarısızlığını bulan çalışmalarda (267, 268) kanıtlanan uteroplasental iskemidir -preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) için tipik bir fenomendir-. Desidua, pıhtılaşmanın ve trombin

aktivasyonunun birincil başlatıcısı olan zengin bir doku faktörü kaynağıdır. İskemi vakalarında erken doğumdan sorumlu mekanizmalar belirlenememiştir, ancak uterin iskeminin fetal membranlardan uterin renin üretiminin artmasına neden olduğu varsayılmıştır. Anjiyotensin II, doğrudan veya prostaglandinlerin salınımı yoluyla miyometriyal kontraktileti indükleyebilir. Desidual nekroz ve kanama, miyometriyal kontraktileti doza bağlı bir şekilde uyaran trombin üretimi yoluyla doğumu aktive eder. Desidual doku faktörü faktör VIIa ile birleşerek faktör Xa'yı aktive eder ve bu da trombin oluşturmak üzere faktör Va ile kompleks yapar (269). Ayrıca trombin kültürde endometrial stromal hücreler tarafından MMP-1, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) üretimini uyarır. Doğrudan veya dolaylı olarak bu faktörler, koryoamniyotik membranlarda ECM'nin önemli bileşenlerini yıkabilir (270). Trombin, birincil hemostatik işlevlerine ek olarak, proteazla aktive olan reseptörler (PAR) 1 ve 3'e bağlanarak şu etkileri oluşturur:

- ◇ Artan MMP'ler gibi proteazların ekspresyonunu up-regüle ederek myometrial kontraksiyonların sıklığını ve yoğunluğunu artırır (145, 271, 272),
- ◇ Desidual hücrelerde PR'lerinin (progesteron reseptörü) ekspresyonunu inhibe ederek desiduada fonksiyonel progesteron çekilmesini başlatır (144),
- ◇ Desidual hücrelerde IL-8'i indükler, herhangi bir infeksiyon yokluğunda ablasyo ile ilişkili PEMR'de gözlenen yoğun nötrofil infiltrasyonuna aracılık eder (146).

In vivo trombin oluşumunun bir belirtici olan trombin/ antitrombin kompleksleri, erken doğum ve PEMR olan kadınların plazma ve amniyotik sıvısında artmaktadır (272, 273). Bu gözlemler, vajinal kanama, retroplasental hematomlar ve erken doğum arasındaki klinik ilişkilerle uyumludur (274, 275).

1.5.9. Uterin Distansiyon

Çoğul gebeliklerde artan PTD sıklığından ve uterus aşırı distansiyonu ile ilişkili diğer bozukluklardan sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir. Ana

sorular, uterusun gerginliği nasıl algıladığı ve bu mekanik kuvvetlerin doğuma yol açan biyokimyasal değişiklikleri nasıl tetiklediğidir. Terme yakın dönemde sıçan myometriyumunda oksitosin reseptörü, connexin 43 ve c-fos messenger RNA'sının (mRNA) artan ekspresyonu, tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Progesteron, myometriyumda gerilme ile uyarılan gen ekspresyonunu bloke eder. Mitojenle aktive olan protein kinazların, myometriyal hücrelerde gerilme ile indüklenen c-fos mRNA ekspresyonuna aracılık ettiği öne sürülmüştür (276). Gerginliğin membranlar üzerinde de etkileri olabilir; in vitro çalışmaları (277, 278) kollajenaz, interlökin 8 (IL-8) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretiminde bir artış olduğunu göstermiştir. Fetal membranların gerilmesi, sitokinlerin, prostaglandinlerin ve kollajenazların salınımı yoluyla myometriyal aktivasyona, erken servikal olgunlaşmaya ve PEMR'ye de katkıda bulunur. Artan myometrial gerginlik, uterin kontraksiyonlar ve servikal dilatasyon için kritik önemi olan gap junctionların oluşumunu, oksitosin reseptörlerinin up regülasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin ve miyozin hafif zincir kinazın üretimini indükler. Bu gözlemler, aşırı distandü bir uterusu ve membranların rüptürüyle işleyen mekanik kuvvetler arasında olası bir bağlantı sağlar.

1.5.10. Fetal-Maternal Toleransın Bozulması

Son kanıtlar, maternal antifetal reddin erken doğumda yaygın bir hastalık mekanizması olduğunu göstermektedir. Maternal lenfositlerin korioamniyotik membranları infiltre ettiği bir lezyon olan kronik koryoamniyonit, PTD'de en sık görülen patolojik bulgudur. Maternal lenfositler, koryondaki trofoblast yıkımını indükleyebilir ve böylece erken doğumu indükleyebilir (279, 280).

1.5.11. Alerjinin İndüklediği Preterm Doğum

Vaka raporları, erken doğum eyleminin tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu benzeri bir mekanizma ile bir alerjene maruz kaldıktan sonra meydana geldiğini ve erken doğum yapan bazı kadınların amniyotik sıvıda baskın hücreler olarak eozinofillere sahip olduğunu göstermiştir ve bu da bir tür uterin

alerjiyi düşündürür. Uterustaki mast hücreleri, her ikisi de myometriyal kontraktileteyi indükleyebilen histamin ve prostaglandinler üretir. Duyarlı hayvanlarda bir alerjene maruz kalma ile erken doğum indüklenebilir ve bir histamin H1 reseptör antagonisti ile tedavi edilerek önlenabilir (281).

1.5.12. Servikal Yetmezlik

Servikal yetmezlik, PTD'nin yanı sıra viabilite öncesi gebelik kaybına yol açan uterin kontraksiyonlar olmaksızın serviksin patolojik dilatasyonu ve/veya efasmanı anlamına gelir. Seçili vakalarda servikal serklaj faydalı olabilmektedir. Servikal yetmezlik spontan abortusların %0.2'sinden, 2. ve 3. trimester gebelik kayıplarının %16–20'sinden ve tekrarlayan erken gebelik kayıplarının %8–15'inden sorumludur (124). İntrinsik biyokimyasal faktörlere bağlı servikal yetmezlik nadir görülen bir olaydır (örn. Ehlers-Danlos sendromu). Bu nedenle viabilite öncesi progresif servikal kısalma ve açılmanın inflamutuar ve hemorajik yolakların aktivasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

1.6. Erken Doğum Eyleminin Belirti ve Semptomları

Klinik olarak erken doğum eylemi teşhisi konan kadınların %10'undan azı ilk başvurudan sonraki yedi gün içinde doğum yapacaktır (5). Bu nedenle, hastanın gerçek doğum eyleminde olup olmadığını belirlemek önemlidir. Gerçek doğumu tanımlayan klinik bulgular (düzenli kasılmalar ve servikal değişiklik), doğumun erken veya zamanında gerçekleşmesi fark etmeksizin aynıdır. Bazı prodromal belirtiler ve semptomlar, doğum için tanı kriterleri karşılanmadan birkaç saat önce mevcut olabilir, bunlar:

- ◇ Menstruasyondakine benzer kramlar
- ◇ Hafif, düzensiz kasılmalar
- ◇ Bel ağrısı
- ◇ Vajina veya pelviste basınç hissi
- ◇ Suprapubik bası hissi
- ◇ Berrak, pembe veya hafif kanlı olabilen vajinal akıntı

- ◇ Vajinal akıntıda değişiklikler ve/veya ani artış
- ◇ Lekelenme, hafif kanama

Katz ve arkadaşları (282), erken doğum tanısı almış kadınlarda tanıdan önceki 7 günde bazı erken olabilecek semptom ve bulguların varlığını araştırmıştır. Erken doğum eylemi tanılı hastalarda kontrollere kıyasla, artmış uterus kasılmaları, menstruasyondakine benzer kramplar, sürekli sırt ağrısı, sürekli pelvik basınç hissi, vajinal akıntının miktarı, kıvamı ve renk değişikliğinde artış ve idrara çıkma sıklığında artış öyküsünün varlığı daha yüksek sıklıkta bulunmuştur. PTD tanılı hastalarda en sık görülen belirtiler sırasıyla; uterus kontraksiyonları %71, pelvik bası hissi %50, bel ağrısı %47, artmış vajinal akıntı %45, menstruasyondakine benzer kramplar %43 olarak ifade edilmiştir. Iams ve arkadaşları (283) 107 EDT tanılı, 102 PEMR tanılı ve 106 normal gebeliğe sahip kadınla yaptıkları çalışmalarında menstruasyondakine benzer kramplar, sırt ağrısı ve artan vajinal akıntının EDT tanılı hastalarda erken membran rüptürü olan ve normal gebeliklere göre önemli ölçüde daha yaygın olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmadan 13 yıl sonra Iams ve arkadaşları (136) 306 kadını değerlendirdikleri bir başka çalışmalarında uterus kasılmalarının sıklığı arttıkça erken doğum olasılığı artsa da, bu sıklığın erken doğumu öngörmek için klinik olarak yararlı olmadığı şeklinde görüş bildirmişlerdir. Sonuç olarak 35. gebelik haftasından önce doğum yapacak kadınlarda kontraksiyon sıklığının önemli ölçüde arttığı fakat bu ilişkinin büyüklüğünün klinik olarak faydalı olamayacak kadar küçük olduğu belirtilmiştir (284).

1.7. Erken Doğum Eyleminin Tanısı

Patolojik uterin kontraksiyonlar nadiren izole olarak ortaya çıkar, çoğunlukla kontraksiyonlar klinik olarak belirginleşmeden önce bazen de kontraksiyonlarla birlikte servikal olgunlaşma ve desidual membran aktivasyonu başlamıştır. Bu nedenle, gebe bir kadın gebeliğin ikinci yarısında birkaç saat devam eden tekrarlayan abdominal veya pelvik semptomlar bildirdiğinde erken doğum tehdidi akla gelmelidir. Pelvik basınç hissi, artmış vajinal akıntı, sırt ağrısı ve adet benzeri kramplar gibi erken doğum belirtileri

normal gebelikte de sıklıkla görülür ve ağrı şiddetinden çok persistansı erken doğumu akla getirmelidir. Kontraksiyonlar servikal rezistansa bağlı olarak ağrılı ya da ağrısız olabilir. Kapalı, efası olmamış bir serviks karşı kasılmalar muhtemelen ağrılı olacaktır, ancak servikal efasman ilerlediğinde tekrarlayan baskı ve sıkışma hissi tek semptom olabilir.

On yıllardır, erken doğumun klinik tanısı, servikal genişleme ve/veya silinme ile birlikte düzenli, ağrılı uterus kasılmalarının varlığına dayanmaktadır. Fakat bu tanım erken doğum ile erken doğum eylemi arasında fazlasıyla keskin bir sınır çizmektedir oysa günümüzde daha kademeli bir süreç olduğu ortadadır. Bir sonuç olan “erken doğumun” tespiti için bir tarama kriteri düşünülürse belirlenecek olan klinik belirti ve semptomlar zayıf duyarlılık ve özgüllük gösterecektir. Preterm kontraksiyonları olan preterm doğum yapacak kadınları belirlemek, kesin olmayan bir süreçtir. Aynı şekilde, sadece PTD değil, aynı zamanda PTD tehdidi altında olan kadınları belirlemek de zordur. Preterm doğum yapacak olan kadınları term doğuracak kadınlardan doğru bir şekilde ayırt edememek etkili terapötik müdahalelerin değerlendirilmesini büyük ölçüde engellemiştir çünkü tedavi edilmeyen (veya plasebo ile tedavi edilen) deneklerin %70 kadarı gerçekten erken doğum yapmamaktadır. Tedaviye başlamak için optimal kriterler belirsizdir. Saatte altı veya daha fazla kontraksiyon sıklığı, 3 cm'lik servikal dilatasyon, %80'lik efasman, rüptüre membranlar ve kanama, en sık preterm doğum belirtileri olarak kabul edilmektedir. Uterin kontraksiyonlarla başvuran ve servikal değişikliği olmayan hastalar erken doğum tehdidi olarak tanımlanır. Erken doğum tehdidi tanısı alan gebelerin %8-24'ünde erken doğum gerçekleşir. Erken doğum tehdidi olan olguların %10'a yakını 7 gün içinde, %30' u ise 35 gebelik haftasından önce doğurur, büyük çoğunluğunda ise kontraksiyonlar kendiliğinden durur (285).

1.7.1. Erken Doğum Eyleminin Öngörüsü

1980'li yıllarda risk faktörlerinin uyarlanmasıyla PTD öngörüsü için pek çok skorlama sistemi (286-288) geliştirilmiştir fakat bu skorlama sistemleri temel olarak obstetrik öyküye ve gebenin demografik özelliklerine

dayanmaktaydı. Fakat preterm doğumların yarısı ilk gebelikte ve bilinen risk faktörü olmayan gebelerde görüldüğünden günümüzde bu sistemlerin yararı gösterilememiştir ve klinik uygulamaya girememişlerdir (289). Öte yandan, 2929 kadının değerlendirildiği çok merkezli Preterm Öngörü Çalışmasında (The Preterm Prediction Study) (290), spontan PTD öyküsü olup, 22-24. haftalarda servikal uzunluk ölçümü <25 mm ve servikovajinal fetal fibronektin (fFN) testi pozitif olan gebelerde 32 hafta öncesi doğum riski %50 olarak saptanmış ve bu risk faktörlerinin bilinen geleneksel risk faktörlerinden önemli olduğu bildirilmiştir. Servikal dilatasyonu 2 cm'den ve efasmanı %80'den az olan semptomatik kadınlarda tanı koymak klinisyenin işini zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda servikal olgunlaşma olup olmadığını anlamak için digital muayene yapılması, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü ve yapılabiliyorsa servikovajinal sıvıda desisual aktiviteyi gösteren fFN testi yapılması önerilmektedir. Her iki test de öncelikle yanlış pozitif sonuçları azaltarak tanıya yardımcı olur. Transabdominal ultrasonun servikal ölçüm için güvenilirliği zayıftır ve transvajinal ultrason ile onaylanmadan klinik olarak kullanılması önerilmemektedir. Muayene düzgün yapılırsa, transvajinal sonografi ile tespit edilen 30 mm veya daha fazla servikal uzunluk, semptomatik kadınlarda erken doğum olasılığının düşük olduğunu gösterir. Ölçümün <25 mm olması kısa serviks olarak değerlendirilir. Mümkünse tüm gebelere, özellikle de risk grubunda olanlara, detaylı fetal anatomik incelemenin yapıldığı 18-24. haftalarda transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü yapılması önerilmektedir (291).

1.7.2. Vajinal Tuşe ve Spekulum Muayenesi

Spekulum muayenesinden önce dijital muayene yapılmalıdır. 20+0 ile 36+6 haftalar arasında uterin kontraksiyonların varlığında >3 cm servikal dilatasyon erken doğum eylemi tanısını destekler; serviks 3 cm'den fazla dilate olduğunda, akut preterm doğum inhibisyonunun başarılı olma olasılığı düşer. İkinci trimesterde servikal dilatasyon ve efasmanı değerlendirirken membranları hafif dilate ve efase olmuş serviksten protrüde (servikal yetmezlik şüphesi?) bir hasta ile ileri servikal dilatasyon ve efasmanı olan aktif doğum

eylemindeki hastayı ayırt etmek önemlidir. Serviksin transvajinal ultrason değerlendirmesi, tanı kesin olmadığında iki antite arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Spekulum muayenesi ıslak, lubrikan kullanılmayan bir spekulum ile yapılmalıdır. Muayene sırasında varsa kanama değerlendirilmeli, fetal membranların intakt olup olmadığı değerlendirilmeli ve fFN testi yapılacaksa servikovajinal sıvı örneği almak için swab arka fornikse 10 saniye rotasyonla sürtülmeli ve sürüntü örneği alınmalıdır.

1.7.3. Ultrason ile Değerlendirme

1.7.3.1. Serviksin Ultrason ile Değerlendirilmesi

Serviksin transvajinal sonografik değerlendirmesi, erken doğumu öngörmede ve tanısında uzun süredir etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Erken doğumun önlenmesine yönelik klinik kılavuzların yakın zamanda yapılan sistematik bir incelemesi (292), yüksek riskli kadınlar arasında servikal uzunluk taraması için dünya çapında bir fikir birliği olduğunu göstermiştir. 25 mm'lik bir ikinci trimester servikal uzunluğu, bu gestasyonel yaş grubunda 10. persentile karşılık geldiğinden genellikle kısa olarak kabul edilir. Serviks ne kadar kısa olursa risk o kadar yüksek olur. Kısa bir ikinci trimester serviksi, spontan erken doğum için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Servikal uzunluk, artan gebelikle fizyolojik olarak kısalır ve bu nedenle, kısa bir servikal uzunluk ne kadar erken belirlenirse, erken doğum olasılığı o kadar artar (293).

Servikal kısalmanın nedeni genellikle belirsizdir. Gizli uterin aktiviteye, uterin aşırı distansiyona, konjenital veya edinilmiş servikal yetmezliğe, desidual kanamaya, enfeksiyona, inflamasyona ve biyolojik varyasyona bağlı olabilir. Efase olan bir servikte silinme internal servikal os'ta başladığı ve kaudal olarak ilerlediği için fizik muayenede fark edilmeden önce ultrason muayenesinde kısa serviks olarak saptanır.

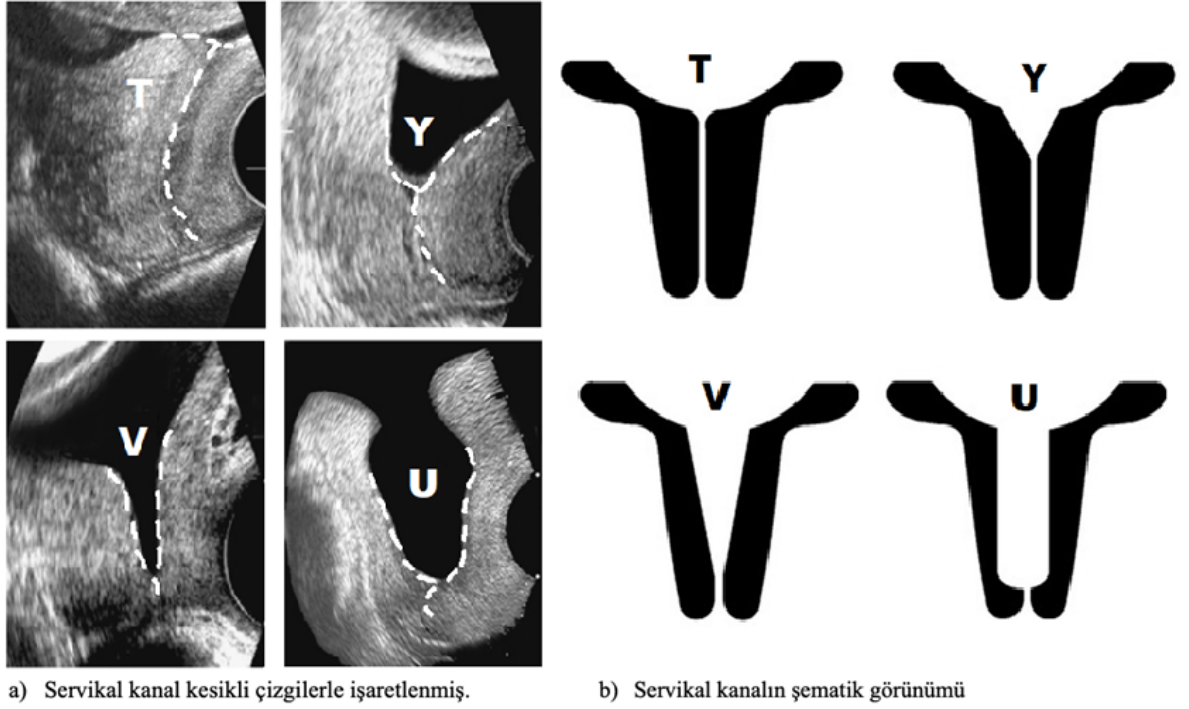
Servikal uzunluk ölçülürken kullanılması önerilen ölçüm tekniği aşağıda belirtilmiştir (291):

- ◇ 14 hafta sonrası,

- ◊ Mesane boş olmalı,
- ◊ Transvajinal ultrason ile servikse dayanmadan internal servikal ostan eksternal osa olan mesafe ölçülmeli,
- ◊ Özellikle uzun servikslerde servikal kanal eğri bir görüntü verebilir. Bu durumda eğrilik gözardı edilerek, yine direkt internal ostan eksternal osa olan mesafe ölçülebilir,
- ◊ Üç ölçüm yapıp en kısası esas alınır,
- ◊ 50 mm üzerindeki ölçümler alt segmentin kontraksiyonu ile ilişkili olabilir; gerçek servikal uzunluğu göstermeyebileceği unutulmamalıdır.

Bir diğer ultrasonografik servikal bulgu olan servikal hunileşme, ilk trimesterden sonra ağrısız servikal dilatasyon ve buna bağlı düşük veya erken doğum ile karakterize olan servikal yetmezliğin bir belirticidir. Servikal hunileşme, sonografik olarak amniyotik membranların orijinal internal os hizasından huninin lateral kenarı boyunca 5 mm'den fazla internal servikal os içine protrüzyonu olarak tanımlanır (294). Bu bulguya genellikle kısa servikal uzunluk (<25 mm olarak tanımlanır) eşlik eder. Huninin şekli, servikal dilatasyon ve efasmanın derecesini gösterir. Servikal olgunlaşma ile birlikte, serviks T şeklinden (hunileşme yok) Y şekline (amniyotik membranın kapalı bir external servikal os ile internal os içine çıkıntı yaptığı), V şekline (amniyotik membranın hunileşmesi neredeyse eksternal os seviyesinde) ve son olarak bir U-şekline ilerler (295) (Şekil-3)

U- veya V-şekilli huniler, daha ileri servikal olgunlaşmayı gösteren bulgulardır. Servikal hunileşme transabdominal olarak teşhis edilebilmesine rağmen, en iyi şekilde serviksin sagittal planda olduğu transvajinal sonografi ile değerlendirilip teşhis konur. Bu düzlemde internal ve eksternal servikal os eş zamanlı vizualize edilebilir. Fundal basınç ya da valsalva ile servikal kanalda amniyotik membran prolapsusu olup olmadığı tespit edilebilir. Membranların 5 mm'den fazla sarkması hunileşmenin olduğunu gösterir ve huninin şekline dikkat edilmelidir.



Şekil-3: Servikal olgunlaşma ile birlikte, serviks T şeklinden (hunileşme yok) Y şekline, V şekline ve son olarak bir U-şekline ilerler; a) Servikal kanalın transvajinal ultrason görüntüleri sırası ile kesikli beyaz çizgilerle gösterilmiş, b) Servikal kanalın şematik gösterimi.

1.7.3.2. Ek Ultrason Parametreleri

Amniyotik sıvıda internal os'a yakın yoğun hiperekojenik maddenin sonografik varlığı, amniyotik sıvı çamuru olarak bilinir (296, 297). Amniyotik sıvı çamurunun, asemptomatik kadınlarda erken doğumun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur ve kısa serviks ve çamur kombinasyonu, <28 gebelik haftasında erken doğum için gelişmiş bir tahmin sağlar (298). Son yıllarda, asemptomatik yüksek riskli kadınlarda erken doğum tahminini iyileştirmeye yardımcı olabilecek servikste değişiklikleri değerlendirmek için yeni ultrasonografik teknikler geliştirmeye ilgi artmaktadır. Serviksin ön-arka çap ölçümlerinin öngörücülüğü üzerine çalışmalar vardır fakat daha kesin bir kanaate varılabilmesi için daha büyük çalışma popülasyonlarına ihtiyaç vardır.

1.7.4. Biyomarkerlar

Fetal fibronektin (fFN), koryon ve desidua arasında bulunan hücre dışı bir matriks glikoproteinidir. Normal gebelikte servikovajinal sıvıda desidua ve fetal membranların birleşmesinden önce saptanabilir ve 18. gebelik haftasından itibaren saptanamaz hale gelir. Bundan sonra, servikal sıvıda tespiti, koriodesidual arayüzde inflamatuvar veya mekanik bozulma ile olur ve preterm doğum riskinin artmasıyla ilişkilidir. Başlangıçta, 50 ng/mL'lik sonuçların pozitif olarak sınıflandırıldığı kalitatif bir test olarak kullanılmıştır ve ana yararı, yüksek negatif prediktif değeri olarak belirlenmiştir (299). Mutlak fFN konsantrasyonunun ölçüsü olan kantitatif fFN'nin, asemptomatik kadın kohortunda kalitatif teste kıyasla tahmini iyileştirdiği gösterilmiştir. EQUIPP çalışması (Evaluation of a Quantitative Instrument for the Prediction of Preterm Doğum) (300), nicel testin artan değerini gösteren ilk prospektif çalışma olmuştur. Asemptomatik yüksek riskli kadınlar için, çoklu fetal fibronektin eşiklerinin (10, 50, 200 ve 500 ng/mL) kullanılması erken doğum için pozitif prediktif değeri artırmıştır. EQUIPP kohortunda, fetal fibronektin ve servikal uzunluğun bir kombinasyonu, tek başına fFN testinden daha üstün bulunmuş ve kantitatif fFN, kısa servikal uzunluğu olan kadınlarda riski ayırt etmeye yardımcı olmuştur.

1.7.5. İnflamatuvar Marker ve Sitokinler

Erken doğum, inflamasyon ve infeksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu nedenle asemptomatik kadınlarda meydana gelen erken inflamatuvar süreci tanımlayabilecek alternatif biyobelirteçlerin belirlenmesine önem verilmiştir. Prematürelikle ilişkili fetal inflamatuvar yanıt sendromuyla yaygın olarak bağlantılı olan interleokin(IL)-6'nın, erken doğum yapan asemptomatik kadınların ikinci trimester servikal sekresyonlarında arttığı bulunmuştur (301). Son veriler, ikinci trimester servikovajinal sıvıda proinflamatuvar sitokinler IL-1B ve RANTES'in (aktivasyona göre düzenlenen, normal T hücresinden eksprese ve sekrete edilen kemokin), kantitatif fetal fibronektin seviyeleri ile korele olduğunu ve preterm doğuran kadınlarda yükselmeye devam ettiğini göstermiştir (302). Umut verici olsa da, bu testlerin daha büyük çalışmalarla

onaylanması ve klinik olarak faydalı olmaları için hızlı tahlil kitlerinin geliştirilmesi gerekecektir.

1.8. Erken Doğum Eyleminin Önlenmesi

Halk sağlığı modeline göre PTD'nin önlenmesi, tersiyer (doğum süreci sonrası perinatal morbidite ve mortaliteyi sınırlamak için başlanan tedavi), sekonder (yüksek riskli bireyler için teşhis ve tedavi) veya birincil (korunması ve azaltılması) yaklaşım olarak tanımlanabilir (53). Tersiyer yaklaşım, perinatal sonuçları iyileştirmiştir ancak PTD insidansı üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için erken doğum yapma olasılığı olan kadınları belirlemeye yönelik çabalar yüksek hassasiyete ulaşmamıştır. Risk faktörlerine yönelik önleme çalışmaları, PTD'ye neden olan risk faktörünün katkısı oranında PTD'nin azalacağı beklentisiyle yapılmıştır. Bu yaklaşımın başarısızlığı, bilinen ve bilinmeyen birçok faktörün erken doğumun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu bir sendrom olarak mevcut PTD anlayışının temelini oluşturmuş olmasıydı. Spesifik testleri olan ayrı bir antiteden ziyade, PTD doğumun zamanlamasını ve ilerlemesini etkileyen çeşitli patolojik olayların sonucudur ve çalışmalar buna odaklanmalıdır. Sekonder yaklaşımda ise tanımlama ve riskin ortadan kaldırılması veya azaltılması, gebe kalmadan önce ve/veya sonra uygulanabilir. Gebelik öncesi medikal risk faktörleri, PTD'lerin %40'ında ortaya çıkar. Prekonsepsiyonel müdahaleleri, müllerian anomalilerin cerrahi olarak düzeltilmesini ve prekonsepsiyonel abdominal serklajı içerir.

1.8.1. Maternal Aktivitenin Modifikasyonu

Destekleyici kanıtlar olmamasına rağmen, endike ve spontan preterm doğumlar için risk altındaki gebeliklerde PTD riskini azaltmak için geleneksel olarak yatak istirahati, sınırlı çalışma ve azaltılmış cinsel aktivite tavsiye edilmiştir. Fakat Yost ve arkadaşları (303), koitus ile tekrarlayan PTD riski arasında bir ilişki bulamamıştır. Grobman ve arkadaşları (304), 24 haftadan önce servikal uzunluğu 30 mm'nin altında olan nullipar kadınlarda azalmış aktivite ile PTB sıklığı arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir.

1.8.2. Nutrisyonel Takviyeler

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) ek kullanımı, diyet alımı yüksek olan popülasyonların düşük PTD oranlarına sahip olması, omega-3 PUFA'ların proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürmesi nedeniyle önerilmiştir. Avrupa'da omega-3 takviyeleri ve ek balık yağı çalışmaları (305), PTD'de önemli düşüşler bulmuş, ancak daha önce PTD'si olan kadınlarda ek omega-3 PUFA'ların plasebo kontrollü çalışmaları hiçbir fayda bulamamıştır. Ek vitamin C, vitamin E ve kalsiyum çalışmaları (306), PTD riskinde bir azalma göstermemiştir.

1.8.3. Progesteronlar

Progesteron takviyesinin amacı, endojen progesteronun gebeliğin sürdürülmesine çeşitli şekillerde katkıda bulunmasıdır; bu nedenle, eksojen progesteron takviyesinin progesteron reseptörleri aracılığıyla eylemleri artırabileceği düşünülmektedir (307).

İnsan olmayan memelilerde, doğum eyleminin başlangıcı, progesteronun geri çekilmesiyle ilişkilidir. Progesteron aktivitesinin uterus üzerinden fonksiyonel olarak geri çekilmesi, doğumdan önceki haftalarda serum progesteron seviyelerinde önemli bir değişiklik olmaksızın, hem miadında hem de pretermde doğumun başlamasına yakın bir zamanda ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (308-311). İnsan doğumundaki rolü tam olarak anlaşılamasa da, progesteron reseptörünün (PGR) bir dizi izoformu tanımlanmıştır. Bir izoform olan PGR-B'nin, uterin sessizlikte rol oynadığı, PGR-A'nın ise fonksiyonel progesteron geri çekilmesini başlatmak için hareket ettiği düşünülmektedir. PGR-A reseptörleri, doğumun başlamasıyla birlikte giderek daha fazla eksprese edilir. PGR-B'ye göre PGR-A'daki artışla uyumlu olarak, östrojen reseptörlerinde de bir artış gözlenir. Bu değişiklik östrojen yanıtında bir artışa neden olur. cAMP gibi ortak düzenleyicilerin etkileşimi yoluyla, PGR'ler hem uterus sessizliğinden hem de doğum eyleminin başlamasının uyarılmasından sorumlu görünmektedir. Progesteronla ilişkili immün modülasyonun, hem sistemik hem de uterusu özgü inflamatuvar

yolaklara karşı etki ederek erken doğum ve doğuma yol açabileceği öngörülmektedir (312). In vitro çalışmalarda (313, 314), progesteron, hem bazal hem de proinflatuar koşullar altında fetal membranlarda apoptozisi önlemiştir, böylece erken membran rüptürü ve buna bağlı olarak erken doğum ve doğumdan koruyabileceği öne sürülmüştür. Progesteron takviyesi bazı yüksek riskli hastalarda spontan erken doğumu önlemede etkili olabilse de, her zaman etkin değildir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde spontan erken doğum öyküsü olan tüm gebe kadınlar progesteron profilaksisi alsa bile, spontan erken doğumun yüzde 20'den fazla azaltılmayacağı ve mutlak erken doğum oranının yüzde 0,01'den fazla azaltılamayacağı tahmin edilmektedir çünkü spontan erken doğumların çoğu nüks değildir ve profilaksinin sınırlı etkinliği vardır (315-318).

PTD riski taşıyan kadınlar için progestojen takviyesi, gap-junction formasyonunun azaltılması, düz kasta relaksasyon sağlayan oksitosin antagonizması, servikal bütünlüğün korunması, antiinflatuar etkileri dahil olmak üzere olası pek çok mekanizmaya dayalı olarak araştırılmıştır. Progesteron bileşiklerinin etkisi, önceden PTD'si olan kadınlarda evrensel olarak gözlenmez; bu da tekrarlayan PTD'ye giden bazı yolların bu terapiden etkilenmediğini gösterir. Tedavi olmaksızın PTD'nin tekrarlama riski, 22 ila 24. gebelik haftasında servikal uzunluk ile ilişkilidir ve servikal uzunluğu 25 mm'den az olan kadınlarda %35'ten fazla, servikal uzunluğu 25 ila 35 mm olan kadınlarda %15 ve servikal uzunluğu 35 mm'nin üzerinde olanlarda %10'dan daha azdır. Dolayısıyla progesteron tedavisinin servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan kadınlarda etkili olduğu düşünülmektedir. 2007 tarihli önceden PTD'si olan kadınlarla yapılan bir çalışmada (134), 18 ila 22 haftalık gebelikte ortalama serviks uzunluğu 37 mm tespit edilmiştir; bu, daha önce PTD'si olan ve aynı zamanda kısa serviksi olmayan kadınların progesteron takviyesinden fayda görmeyeceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, bu çalışmanın ikincil bir analizi (137), daha sonra serviksi kısa olan kadınlarda PTD riskinin azaldığını bulmuştur. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar, önceki PTD'den

ziyade kısa bir serviksin, vajinal progesteron tedavisi için en uygun kriter olduğunu göstermektedir.

1.8.4. Servikal Serklaj

Servikal serklaj, serviksi güçlendirmek için sentetik sütür veya bandın kullanıldığı çeşitli cerrahi prosedürleri ifade eder. Gerilme mukavemetini mekanik olarak artırarak, servikal yetmezlikle ilişkili olumsuz perinatal olayların oluşumu azaltılabilir ve PTD öyküsü olan ile eşlik eden serviksi kısa olan kadınlar için etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir.

Servikal uzunluğu çok kısa olan (<15 ila 25 mm) ve önceden PTD'si olan kadınlar için faydalı olsa da, PTD öyküsü olmayan izole kısa serviksli (<15 mm) kadınlarda PTD riskini azaltmadığı gösterilmiştir (319-321). Önceden PTD'si olan kadınlarda, serklaj paradoksal olarak en kısa servikal uzunluğa (<15 mm) sahip olanlarda en faydalı bulunmuştur, bu da serklajın yararının servikal gücü desteklemekten çok açıkta kalan membranların korunmasıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

1.9. Erken Doğum Eyleminin Yönetimi

Erken doğum tehdidi tanısı alan hastaların yönetimi gebelik haftasına göre değişmektedir. 34 ve üzerine gebelik haftasındaki hastalar 4-6 saatlik bir gözlemden sonra; servikal dilatasyon ve efasmanda progresif bir değişiklik gözlenmiyorsa, fetal iyilik hâli değerlendirmesi yapıldıktan ve acil müdahale gerektiren obstetrik durumlar (ablasyo plasenta, koryoamniyonit, erken membran rüptürü) dışlandıktan sonra kontrol muayenesi önerisi ile taburcu edilirler. Hastaya acile başvurusu gereken durumlar (örn. kanama, su gelişi, fetal aktivitede azalma) hakkında detaylı bilgilendirme yapılır. Gerçek preterm eylem tanısı konan kadınlar tokoliz ve kortikosteroid uygulaması için yatırılmalıdır.

34 haftanın altında; uterin kontraksiyonların varlığı ve servikal dilatasyonun ≥ 3 cm olması erken doğum tanısını destekler. Erken doğumun morbidite ve mortalitesini azaltmak için bu kadınlarda erken doğum tedavisinin

başlanması önerilmektedir. Servikal dilatasyonun <3 cm olduğu durumlarda tanı için servikal uzunlukla beraber fetal fibronektin testi kullanılabilir. Transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilen servikal uzunluk <20 mm olan semptomatik kadınların, yedi gün içinde doğum yapma riski yüksektir ($>25\%$) ve bu kadınlarda da tedavi endikasyonu mevcuttur (322). Servikal uzunluğu 20-30 mm arasında olan semptomatik kadınlar, daha uzun servikal uzunluklara sahip kadınlara kıyasla daha yüksek erken doğum riski altındadır, ancak bu kadınların çoğu erken doğum yapmaz. Bu nedenle, bakılabiliyorsa fetal fibronektin bakılır ve pozitif saptanırsa hasta erken doğum tehditi olarak değerlendirilip tedavi başlanır. Preterm eylem semptomları olan kadınların yaklaşık % 50'sinde transvajinal ultrasonda servikal uzunluk ≥ 30 mm'dir. Servikal uzunluğu ≥ 30 mm olan semptomatik kadınların fetal fibronektin sonucundan bağımsız olarak yedi gün içinde doğum yapma riski çok düşüktür ($<5\%$). Bu nedenle hastaların 4-6 saatlik bir gözlemden sonra; progresif bir servikal dilatasyon ve efasman yoksa , fetal iyilik hali değerlendirildikten ve erken doğumla ilişkili obstetrik komplikasyonlar, örneğin ablasyo plasenta, koryoamniyonit ve erken membran rüptürü dışlandıktan sonra taburcu edilmesi önerilir.

34 haftanın altında erken doğum tehditi olan hastalar için başlangıç tedavisi; tokoliz ve akciğer maturasyonunu sağlamak amacı ile kortikosteroid tedavisini içerir. Kortikosteroid tedavisi; 24 saat arayla 2 doz intramusküler 12 mg betametazon veya 12 saat arayla 4 doz intramusküler 6 mg deksametazon uygulanmasıdır (323). Yedi gün içinde doğumun olmadığı durumlarda ikinci doz için tartışmalar mevcuttur. Tekrarlayan doz uygulamaları, neonatal solunum morbiditelerini azaltsa da uzun dönem sonuçlarda tek doz uygulamaya göre serebral palsy oranlarında anlamlı olmayan artış bulguları saptanmıştır (324). Nöroproteksiyon amacı ile magmezyum sülfat; 24-32. gebelik haftaları arasında serebral palsy ve diğer ciddi motor fonksiyon bozukluklarına karşı verilir.

1.10. Erken Doğum Eyleminin Tedavisi

1.10.1. Tokoliz

Tokoliz, preterm kontraksiyonları olan kadınlarda fetüsün doğumunu geciktirmek amacıyla ilaç kullanımı ile yapılan bir obstetrik prosedürdür. Bu, uterusda düz kas kontraksiyonlarını engelleyerek çalışan çeşitli ilaçlarla sağlanır. Tokolitik ilaçlar 60 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, fetal morbidite ve mortaliteyi azaltma umuduyla uygulanır. Tokoliz, gebeliği uzatmayı amaçlar ve uterusda yeniden sessiz bir ortam yaratarak çalışır. Tokoliz, servikal kısalma ve/veya dilatasyon ile ilişkili spontan düzenli prematüre kasılmaları olan hastalarda mevcut kılavuzlarda oybirliğiyle tavsiye edilmektedir, ancak tokoliz endikasyonları ve tokolitik ilaç tercihleri ulusal kılavuzlar arasında farklılık göstermektedir (325-327). Myometriyal düz kastaki kasılma elemanları, uterus kasılmaları için kasılma kuvveti oluşturan, birbirleriyle etkileşen miyozin ve aktin filamentlerinden oluşur. Myometrium, myometrial hücreler arasındaki gap-junctionlar aracılığıyla aktiviteyi uterusun geri kalanına yayan kendiliğinden kasılma yeteneğine sahip pacemaker hücrelerine sahiptir. Myometriyal kasılmalar, sarkolemma boyunca kalsiyum akışı yoluyla ya da sarkoplazmik retikulum depolarından salınan kalsiyum ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasıyla başlatılır. Hormonlar ve nörotransmitterler, reseptör kontrollü kanallar aracılığıyla kalsiyum veya diğer iyonların hücreye girişine ve depolardan kalsiyum salınımına neden olarak uterus aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Hücre içi kalsiyumdaki artış, kalsiyum ve kalmodulin (düzenleyici bir enzim) arasında miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eden bir kompleksin oluşumuyla sonuçlanır. Aktive edilmiş MLCK daha sonra miyozinin hafif zincir alt birimini fosforile ederek aktin'in miyozine bağlanmasına ve miyozin adenozin trifosfatazı aktive etmesine izin verir. Adenozin trifosfat daha sonra hidrolize edilir ve kas kısalması veya kasılması meydana gelir. Düz kasın gevşemesi, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki azalmadan ve miyozin hafif zincirinin miyozin hafif zincir fosfataz tarafından fosforilasyonundan kaynaklanır. Ayrıca, hücre içi siklik adenozin monofosfattaki (cAMP) artışlar 2 mekanizma ile kas gevşemesine neden olabilir: (1) MLCK aktivitesini azaltan cAMP'ye bağlı bir

protein kinazın aktivasyonu; ve (2) hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda azalma. Gebelik sırasında uterus, progesteron, prostasiklin, relaksin, nitrik oksit, paratiroid hormon ilişkili peptit, CRH, insan plasental laktojeni, kalsitonin ilişkili peptit, adrenomedullin ve vazoaaktif intestinal peptit dahil olmak üzere çeşitli inhibitörlerin aktivitesinin bir sonucu olarak fonksiyonel bir durgunluk durumunda kalır. Termden önce uterus, östrojen de dahil olmak üzere uterotropinlere yanıt olarak bir aktivasyon fazından geçer. Bu aktivasyon aşamasının özelliği:

- i. Kasılmayla ilişkili bir dizi proteinin (prostaglandinler ve oksitosin için miyometriyal reseptörler dahil) daha fazla ekspresyonu,
- ii. Belirli iyon kanallarının aktivasyonu ve
- iii. Connexin-43 konsantrasyonunda bir artış.

Uterus bir kez aktive edildiğinde, oksitosin ve prostaglandin E2 ve F2a gibi uterotoninlerin etkisiyle kasılmak üzere uyarılabilir. Doğum kaskadında, uterin sessizliği koruyan mekanizmalar ortadan kaldırılır ve uterus aktivitesini destekleyen faktörler artışa geçer. Fetoplasental üniteden endokrin, parakrin ve otokrin faktörler, uterus aktivitesinin paterninde düzensiz kasılmalardan düzenli kasımlara doğru bir değişiklik başlatır. Tüm türlerde doğum eylemi için son ortak yolun, fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak, anensefali fetüsü olan (rezidüel hipofiz/adrenal fonksiyonu olmayan) kadınlarda spontan doğumun meydana geldiği gözlemdir, bu da bozulmamış nörohipofiz fonksiyonunun insan doğumunun başlaması için bir ön koşul olmadığını düşündürür.

Erken doğum, uterus sessizliği üzerindeki inhibitör faktörlerin kaybından kaynaklanabilir veya kritik bir faktörün aşırı üretimi yoluyla normal doğum kaskadının erken başlangıcını temsil edebilir. 2009 tarihli bir metaanalizde (328), akut erken doğum eylemi olan kadınlarda, tokolizin doğumu 48 saat ve 7 gün geciktirmede plasebo/kontrolden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte erken doğum teşhisi konan ve tokolitiklerle tedavi edilmeyen kadınların önemli bir kısmı (yaklaşık % 50) kısa vadede ve

hatta erken doğum yapmamıştır. Ayrıca, tokolitiklerle tedavi edilen kadınlarda, respiratuar distres ve sağkalım gibi önemli yenidoğan klinik sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar elde edilmemiştir (329). 2012 yılında 95 randomize çalışmanın dahil edildiği bir başka meta-analizde (330), yaygın olarak kullanılan tokolitik ajanların tümünün (siklooksijenaz inhibitörleri, beta-agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum sülfat, oksitosin reseptör antagonistleri) doğumu 48 saat geciktirme konusunda istatistiksel olarak plasebodan /tedavi almayanlardan daha etkili olduğu görülmüştür. Tokolitik tedavinin doğumu uzun bir süre geciktirme konusundaki sınırlı yeteneği göz önüne alındığında, preterm doğum tehdidinde akut tokolizin ana hedefleri şunlardır:

- ◇ Anneye verilen antenatal kortikosteroidlerin (birincil veya kurtarma) maksimum fetal/neonatal etkilerini elde etmek için doğumu en az 48 saat ertelemek,
- ◇ Annenin erken doğum yapması durumunda, gerekliyse, uygun düzeyde yenidoğan bakımı olan bir tesise güvenli bir şekilde taşınması için zaman tanımak,
- ◇ Altta yatan, piyelonefrit veya abdominal cerrahi gibi doğum eylemine neden olabilecek kendi kendini sınırlayan koşullar varsa, ancak tekrarlayan erken doğuma neden olma olasılığı düşükse, gebeliği uzatmak.

Ek olarak pek çok klinisyen başka bir kortikosteroid kürü ya da annenin transferi söz konusu olmadığında da tekrarlayan preterm doğum eyleminin varlığında gebeliği uzatmak amacı ile tokolitik uygular. Bu yaklaşımın değeri randomize çalışmalarla incelenmemiştir. Uluslararası standartlar, tokolitik ilaçların 48 saatlik bir süre için endike olduğunu belirtir. Bununla birlikte, klinik pratikte, tokoliz genellikle bu ilk kabul edilen 48 saatlik süreden (akut tokoliz) sonra sürdürülür (idame tokoliz) veya yeni bir erken doğum tehdidi olayı meydana geldiğinde tekrarlanır. İdame tokoliz hâlâ tartışmalı bir konudur. İdame tokolizin neonatal sonuçları iyileştirdiğine dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtların olmaması nedeniyle, mevcut kılavuzlar

idame tokolitik tedaviyi önermemektedir (5, 331, 332). Bununla birlikte, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır ve güncel klinik araştırmaların konusudur. Uluslararası tek tip bir tanım olmamasına rağmen, idame tokoliz, tokolitik tedavinin 48 saatten sonra sürdürülmesi anlamında kullanılmaktadır. Gerekçe, ciddi neonatal morbidite ve mortaliteyi önlemek için gebeliği en az 33+6 haftaya kadar uzatmaktır (325). Gebeliği uzatmak hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri için mantıklı görünse de, PTD ve PEMR'nin altta yatan inflamasyon ve/veya infeksiyonun semptomları olabileceği ve fetüs ve yenidoğan için potansiyel olarak zararlı olabileceği unutulmamalıdır. Tokoliz için alt gebelik haftası sınırı tartışmalıdır ve büyük ölçüde klinisyen görüşüne dayanmaktadır. 24. gebelik haftasından önce, ACOG (Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji) ve Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM), tokolizi önermemektedir. Bazı istisnai durumlardan bahsedilmiştir. Örneğin 22. gebelik haftasından küçük bir kadına, akut bir erken doğum olayına neden olabilecek, ancak tekrarlayan erken doğum eylemine neden olması muhtemel olmayan, kendi kendini sınırlayan bir durumda, tokolitik verilebileceği belirtilmiştir (örneğin, maternal sepsis yokluğunda 20. gebelik haftasında apendektomi veya akut piyelonefritle ilgili kontraksiyonların engellemeye çalışılması gibi). Erken doğumun tedavisi için üst gestasyonel yaş sınırı konusunda daha fazla fikir birliği vardır. ACOG ve SMFM 34 haftalık gebeliğin perinatal morbidite ve mortalitenin yeterince düşük olduğu eşiği tanımladığı ve 34 hafta üzerinde erken doğum eyleminin inhibisyonu ve kısa süreli doğumun gecikmesi ile ilişkili potansiyel maternal ve fetal komplikasyonların ve maliyetlerin doğrulanmadığı konusunda fikir belirtmişlerdir.

1.10.2. Tokolitik Ajanlar

1.10.2.1. Siklooksijenaz İnhibitörleri

Etki Mekanizması

Siklooksijenaz (COX veya prostaglandin sentaz), araşidonik asidin doğumda kritik olan prostaglandinlere dönüştürülmesinden sorumlu enzimdir. COX, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformda bulunur. COX-1 yapısal olarak gestasyonel dokularda sentezlenirken, COX-2 indüklenebilirdir, miad ve erken doğum sırasında desidua ve miyometriyumda çarpıcı biçimde artar.

Spesifik olmayan COX inhibitörleri, hem COX-1 hem de 2'nin inhibisyonu yoluyla prostaglandin üretimini azaltırken, COX-2'nin inhibisyonu için spesifik inhibitörler mevcuttur. COX inhibitörleri, araşidonik asidin prostaglandinlere sentezini engelleyerek, uterus kontraksiyonlarına ve servikal olgunlaşma/dilatasyona yol açan PTD'nin inflamasyon aracılı yoluna müdahale etme potansiyeline sahiptir. Prostaglandinler, uterus kas kontraksiyonu son basamağına aracılık ederek miyometriyal hücrelerde serbest hücre içi kalsiyum seviyelerinde artışa ve miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonunda artışa neden olur. Gap junction formasyonu prostaglandinler tarafından arttırılır. Aspirin, indometazin, naproksen ve fenoprofen gibi nonsteroid ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. En sık kullanılan NSAİİ (non-steroidal antiinflamatuvar ilaç) tokolitik olan indometazin plasentadan rahatça geçer. Aspirinin aksine, indometasin geri dönüşümlü olarak COX'a bağlanır, böylece inhibisyon sadece ilaç atılana kadar sürer. Umbilikal arter serum konsantrasyonu oral uygulamadan sonraki 6 saat içinde maternal seviyeye eşitlenir. Yarılanma ömrü maternal 4-5 saat, full term infantta 15 saat, preterm infantta ise anlamlı olarak daha uzundur.

Etkinlik

Spesifik olmayan bir COX inhibitörü olan indometazin, bu sınıfın en sık kullanılan tokolitik ajanıdır. Erken doğum eylemi tedavisi için indometazini plasebo ile karşılaştıran iki randomize çalışmanın 2015 metaanalizinde (333), indometazin kullanımı her iki çalışmada da tedavinin başlamasından sonraki 48 saat içinde doğum riskini azaltmıştır. Herhangi bir olumsuz neonatal sonuçta belirgin bir artış rapor edilmemiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, indometazinin, herhangi bir beta-agonistle karşılaştırıldığında tedavinin başlamasından sonraki 48 saat içinde doğum riskini azalttığı ve nifedipin kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Dutta ve arkadaşlarının (334), <32. gebelik haftalarında PTD tehdidi olan 73 kadını içeren retrospektif çalışmasında, >48 saatlik uzun süreli indometazin alan kadınlar ile ≤48 saatlik standart bir indometazin tedavisi alan kadınların perinatal sonuçları karşılaştırılmıştır.

Uzatılmış grupta, hastaneye yatıştan doğuma kadar geçen süre, standart gruba kıyasla ortalama 1.4 hafta daha uzun bulunmuş ve uzun süreli tedaviden sonra olumsuz neonatal sonuçlarda anlamlı bir artış saptanmamıştır. Yine de fetal yan etkilere ilişkin kanıt eksikliği ve endişeler nedeniyle, indometazin ile idame tokoliz önerilmemektedir. Avrupa Perinatal Tıp Derneği'nin tavsiyelerine göre, gerekirse 5 günlük bir aradan sonra indometazin tokolizi tekrarlanabilir. İndometazin tedavisi sırasında en az haftada bir kez pulmoner kan akımı kontrol edilmeli ve triküspit kapak seviyesindeki regürjitasyonun şiddeti değerlendirilmelidir. Amniyotik sıvının hacmi haftada iki kez ölçülmelidir

Maternal Yan Etkiler

Tokolitik tedavi için kullanıldığında indometasinin annede yan etkileri minimaldir. İndometazin ile tedavi edilen kadınların yaklaşık % 4'ünde bulantı, özofageal reflü, gastrit ve kusma dahil olmak üzere yan etkiler görülebilir. Maternal kardiyovasküler fizyolojideki değişiklikler minimaldir. İndometasin, annenin kalp atış hızını veya kan basıncını değiştirmez. İndometasin kullanımı ile ilişkili olarak trombosit disfonksiyonu oluşabilir. Siklooksijenazın inhibisyonu, tromboksan A2 üretiminin azalmasına ve anormal trombosit agregasyonuna neden olur. Siklooksijenazı kalıcı olarak inhibe eden ve dolayısıyla trombositin ömrü boyunca trombosit agregasyonunu inhibe eden aspirinin aksine, indometazin ve diğer siklooksijenaz inhibitörleri siklooksijenazı geri dönüşümlü olarak inhibe eder, dolayısıyla trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri yalnızca geçicidir.

Fetal Yan Etkiler

İndometazin ve diğer COX inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili birincil fetal kaygılar, oligohidroamnios ve duktus arteriozusun erken kapanmasıdır.

Duktus Arteriozusun Erken Kapanması

İndometazin sıklıkla preterm yenidoğanda duktus arteriozusun kapanmasını desteklemek için kullanılır. COX inhibitörleri plasenta bariyerini hızla geçer ve fetal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna yol açarak renal

kan akışının azalmasına, oligohidramnios ve duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olur. Duktus arteriozusun erken daralması veya kapanması, yenidoğanda pulmoner hipertansiyona ve artan sağ ventrikül ard yükü nedeniyle fetal ve neonatal triküspit regürjitasyonuna yol açabilir. İndometazine maruz kalma süresinin 48 saati aştığı gebeliklerde birkaç erken duktal daralma vakası bildirilmiştir (335, 336). Bununla birlikte, bu komplikasyon, daha kısa süreli indometasin tedavisine maruz kalan 500'den fazla fetüste meydana gelmemiştir (337-339). Duktal kapanma hem gebelik yaşına hem de maruz kalma süresine bağlı görünmektedir. Gebeliklerde en sık 31-32 haftadan sonra görülür ancak indometazin tedavisinin zamanında kesilmesiyle geri döndürülebilir. Bu nedenle, 32. gebelik haftasından sonra indometazin önerilmemektedir. 32 haftadan önce, tedavi süresi 48 saati aşarsa, duktal etkileri izlemek için fetal ekokardiyografik değerlendirme yararlıdır. Duktal daralmanın sonografik belirtileri arasında triküspit regürjitasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulsatilite indeksinin 1,9'dan düşük olması yer alır.

Oligohidramnios

İndometazin ve diğer COX inhibitörlerinin 20. gebelik haftasından sonra anneye uygulanması, fetal idrar üretimini dolayısıyla amniyotik sıvı hacmini azaltır ve potansiyel olarak oligohidramnios yol açar. Mekanizma, siklooksijenazın inhibisyonundan sonra vazopressin etkisinin artması ve böbrek kan akışının azalmasıdır. En büyük oligohidramnios riski, >48 saat maruziyet ve özellikle birkaç gün maruziyettir; amniyotik sıvı genellikle ilacın kesilmesinden sonraki 24 ila 48 saat içinde normale döner. Wurtzel (340), in-utero indometazine maruz kalan 14 erken doğmuş bebekte ve 10 kontrol bebeğinde doğum sonrası ilk 10 gün boyunca böbrek fonksiyonunu değerlendirmiş ve anneye indometazin uygulamasının yenidoğan böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde değiştirmediğini rapor etmiştir.

Neonatal Etkiler

İn-utero indometazine maruz kalma ile bağlantılı yenidoğan komplikasyonları arasında bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyozus, periventriküler lökomalazi ve intraventriküler kanama yer alır. 27 gözlemsel çalışmayı içeren 2015 tarihli bir meta-analizde (341), maruz kalan ve maruz kalmayan yenidoğanlarda respiratuar distres sendromu, patent duktus arteriyozus, neonatal mortalite, neonatal sepsis, bronkopulmoner displazi veya intraventriküler kanama (tüm derecelerde) oranlarında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte, şiddetli intraventriküler kanama (grade 3-4), nekrotizan enterokolit ve periventriküler lökomalazi için artan riskler rapor edilmiştir. Neonatal renal yetmezlik, nonsteroid antiinflatuar ilaçlara in-utero maruziyete bağlanmıştır, ancak nedensellik kurulamamıştır; bu vakalarda renal yetmezliğin prematürel ve diğer faktörlerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (342). İndometazin kullanımının uzun vadeli gelişimsel etkilerinin olup olmadığı belirsizdir.

Kontrendikasyonları

COX inhibitörlerine yönelik maternal kontrendikasyonlar trombosit fonksiyon bozukluğu veya kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal ülseratif hastalık, böbrek fonksiyon bozukluğu ve astımı (aspirine aşırı duyarlılığı olan kadınlarda) içerir.

Doz

Doğum eylemi inhibisyonu için önerilen indometazin dozu, 50 ila 100 mg yükleme dozu (oral veya rektal verilebilir), ardından her dört ila altı saatte bir ağızdan 25 mg'dır. Fetal kan konsantrasyonları anne değerlerinin yüzde 50'sidir, ancak yenidoğandaki yarı ömür annedekinden önemli ölçüde daha uzundur (15'e karşı 2.2 saat).

İzlem

İndometazine 48 saatten daha uzun süre devam edilirse, oligohidramnios ve fetal duktus arteriozus açısından sonografik değerlendirme

en az haftada bir yapılmalıdır. Oligohidramnios veya duktal daralma kanıtı tedavinin kesilmesini gerektirir.

1.10.2.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

En yaygın kullanılan ve en iyi araştırılan kalsiyum kanalı inhibitörü, 1980'de düşük maternal yan etkileri olan bir tokolitik ilaç olarak tanımlanmış olan nifedipindir.

Etki Mekanizması

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), hücre zarından kalsiyum iyonlarının akışını doğrudan bloke eder. Ayrıca sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınımını engellerler ve hücreden kalsiyum çıkışını artırırlar. Hücre içi serbest kalsiyumda ortaya çıkan azalma, kalsiyuma bağımlı miyozin hafif zincir kinaz fosforilasyonunu inhibe ederek miyometriyal gevşemeye yol açar.

Etkinlik

2014 yılında yapılan bir meta-analizde (343), kalsiyum kanal blokerleri ile plasebo/erken doğum eylemi için tedavisiz takip edilen hasta grupları karşılaştırıldığında, bir kalsiyum kanal blokörü kullanımının 48 saat içinde doğum riskini azalttığı, ancak diğer tokolitiklerle karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, kalsiyum kanal blokerleri, gebeliğin uzaması, ciddi neonatal morbiditeler (respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, sarılık) ve maternal yan etkiler açısından beta-agonistlere göre istatistiksel faydalar göstermiştir. Bununla birlikte, 48 saat tedavi sonrası nifedipin ile idame tokolizin erken doğum oranını önemli ölçüde azalttığına ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmadığından klinik uygulamada önerilmemektedir.

Maternal Yan Etkiler

Nifedipin, periferik bir vazodilatördür; dolayısıyla mide bulantısı, flushing, baş ağrısı, baş dönmesi ve çarpıntı gibi semptomlara neden olabilir. En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Arteriyel dilatasyon nedeniyle azalan

total vasküler direnç, kardiyak debide kompensatuar bir artış (kalp hızında refleks artış ve artan atım hacmi) ile sonuçlanır. Bu değişiklikler, altta yatan miyokard disfonksiyonu olmayan kadınlarda kan basıncında bozulmaya yol açmaz, ancak şiddetli hipotansiyondan bahseden vaka raporları (344, 345) mevcuttur.

Fetal Yan Etkiler

İnsan fetal sistemik, umbilikal ve uteroplasental kan akışının Doppler çalışmaları güven verici olmuştur. Doğum sırasında alınan kan örneğindeki fetal asit-baz durumu, bu ajanlar kullanıldığında fetal hipoksi veya asidoz konusunda ikna edici kanıt sağlamamıştır. Bu bulgular, 10 mg dilaltı nifedipin dozunun kullanıldığı çalışmalara dayanmaktadır. Doğum eylemi inhibisyonu için yaygın olarak kullanılan oral dozlarla ilgili fetal yan etkilere ilişkin veri yoktur.

Kontrendikasyonları

Kalsiyum kanal blokerleri ilaçlara aşırı duyarlılığı, hipotansiyonu veya ön yüke bağlı kardiyak patolojileri olan kadınlarda kontrendikedir ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezlikli kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kalsiyum kanal blokeri ve magnezyum sülfatın birlikte kullanımında nifedipin, magnezyumun pulmoner ve kardiyak fonksiyonu etkileyebilecek nöromüsküler bloke edici etkilerini artırır. Kas kasılmasını baskılamak için sinerjistik olarak hareket edebilirler, bu da solunum depresyonu ile sonuçlanabilir.

Doz

Erken doğum eyleminin tedavisi için optimal bir nifedipin doz rejimi oluşturulmamıştır. Yaygın bir yaklaşım, oral olarak 20 ila 30 mg'lık bir başlangıç yükleme dozunun ardından maksimum doz 180 mg/gün olacak şekilde 48 saate kadar her 3 ila 8 saatte bir oral 10 ila 20 mg'lık bir ilave dozu uygulamaktır. Nifedipinin yarı ömrü yaklaşık iki ila üç saattir ve oral olarak uygulanan tek bir dozun etki süresi altı saate kadardır. Plazma

konsantrasyonları 30-60 dakika içinde zirve yapar. Nifedipin karaciğerde neredeyse tamamen metabolize olur ve böbrekler tarafından atılır.

1.10.2.3. Beta-Agonistler

Beta-mimetikler, 1960'larda tokolizde potansiyel kullanım için incelenen ilk ilaçlar arasındaydı ve bu ilaçlar 1980'lerden beri klinik pratikte erken doğum eylemi için kullanılmaktadır. Hücre içi döngüsel AMP konsantrasyonunu bozar ve miyometriyal gevşemeyi kolaylaştırırlar. Erken doğumu inhibe etmek için plaseboya karşı β agonistlerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar (327), bu ajanların erken doğumu 2 gün geciktirmede plasebodan daha etkili olduğunu bildirmiştir.

Etki Mekanizması

Tüm B-adrenerjik tokolitik ilaçlar farklı oranlarda hem B1-reseptör hem de B2-reseptörler üzerinden etki eder. B2 reseptörleri düz kas (uterus, kan damarları, bronşlar, barsak, detrusör ve dalak kapsülü), adipoz doku, karaciğer, iskelet kası, pankreas ve tükürük bezlerinde bulunur. B1 reseptörleri ağırlıklı olarak kalpte ve adipoz doku içinde bulunur. B1-reseptörü stimülasyonu, artan maternal kalp atış hızı ve kardiyak output gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler yan etkilere neden olur.

Tokolitik tedavide kullanılan ajanlardan ritodrin ve terbutalin, B2 reseptörleri için seçicidir; beta-2-adrenerjik reseptörlere bağlanarak ve hücre içi adenil siklazı artırarak myometriyal gevşemeye neden olurlar. Hücre içi siklik adenosin monofosfattaki artış, protein kinazı aktive eder ve hücre içi proteinlerin fosforilasyonu ile sonuçlanır. Hücre içi serbest kalsiyumda meydana gelen düşüş, miyozin hafif zincir kinazın aktivitesine müdahale eder. Miyozin hafif zincir kinaz ile etkileşim, aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi engeller; böylece myometriyal kontraktilite azalır. Bununla birlikte, hedef hücreler sonunda beta-agonistlerin etkisine karşı reseptör desensitizasyonu nedeni ile duyarsızlaşır, bu nedenle uzun süreli kullanımla etkinlik azalır. Zamanla yanıtta bu azalma taşıfilaksi olarak bilinir.

Etkinlik

Tokoliz için beta-agonist tedavisinin etkinliği, birden fazla çalışmada değerlendirilmiştir; en çok kullanılan ajan ritodrin'dir. Preterm doğumu inhibe etmek için kullanılan beta agonistlerin 2014 Cochrane metaanalizinde (327) beta-agonistlerin kullanımının, 37. Gebelik haftasına ulaşmasa da 48 saat içinde ve yedi gün içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı gösterilmiştir. Respiratuar distres sendromunda azalmaya yönelik bir eğilim rapor edilmiş, ancak neonatal ölüm oranları üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır. Metaanalizde yer alan çalışmaların birçoğunun bir sınırlaması, antenatal kortikosteroidlerin rutin olarak uygulanmamasıdır.

Maternal Yan Etkiler

Beta-agonist ajanlar sodyum ve su tutulumuna, volüm yüklenmesine, pulmoner ödem gibi ciddi hatta ölümcül maternal yan etkilere sahiptir. Ayrıca artmış kapiller permeabilite, kardiyak ritim bozuklukları ve miyokard iskemisi ile de ilişkisi gösterilmiştir. Beta-agonistlerin maternal yan etkilerinin çoğu, maternal kalp hızı ve atım hacmini artıran beta-1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile periferik vazodilatasyon, diyastolik hipotansiyona neden olmaları ve bronşiyal relaksasyon oluşmasıyla ilgilidir. Bu iki kardiyovasküler etkinin kombinasyonu taşikardi, çarpıntı ve düşük kan basıncına yol açar. Plasebo kontrollü randomize çalışmalarda, beta-agonistlerin kullanımına bağlı yaygın semptomlar arasında titreme, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı yer almıştır. Bu yan etkilerin rapor edilen sıklığı değişkendir. 8709 hastayı içeren bir çalışmada (346) düşük dozda sürekli terbutalin infüzyonu alan hastalarda %0.54'lük bir insidansla olumsuz kardiyopulmoner etkiler kaydedilmiştir. Pulmoner ödem nadirdir ve hastaların yüzde 0.3'ünde görülür. Pulmoner ödem, aşırı intravenöz kristaloid infüzyonundan kaynaklanan sıvı yüklenmesi, artan kalp hızı nedeniyle diyastolik dolum süresinin azalması ve gebelikte artan plazma hacmine bağlanmaktadır.

Beta-adrenerjik ajanların kullanımıyla bildirilen diğer yaygın olmayan maternal yan etkiler, serum transaminaz düzeylerinde yükselmeler, paralitik

ileus, önceden migren öyküsü olan hastalarda serebral vazospazm ve myastenia gravisli hastalarda artmış kas güçsüzlüğü nedeniyle solunum durmasıdır. Beta-agonistlerin ayrıca hipokalemi, hiperglisemi ve lipoliz gibi klinik olarak önemli metabolik etkileri vardır. Myokard iskemisi nadir görülen bir komplikasyondur.

Fetal Yan Etkiler

Betamimetikler plasentayı kolayca geçerek annede görülene benzer fetal yan etkilere, en yaygın olarak fetal taşikardiye neden olur. Bununla birlikte, bu, fetal asit-baz durumunu ve genel yenidoğan sonucunu olumsuz etkilemiyor görünmektedir. Yenidoğan hipoglisemisi, uzun süreli maternal hiperglisemiye yanıt olarak fetal hiperinsülinemiden kaynaklanabilir. Tokoliz için beta-agonistlere in-utero maruz kalma ile neonatal intraventriküler kanama (IVH) arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çoğu çalışma (347-349), beta-agonist kullanımının IVH riskini azalttığı veya etkilemediği sonucuna varırken, bazıları (350, 351) riskte bir artış önermektedir. Fakat tüm bu çalışmalar retrospektif olmaları nedeniyle ve diğer birçok intrapartum müdahale yenidoğan sonuçlarını etkilemiş olabileceğinden, potansiyel bias olasılığı mevcuttur.

Kontrendikasyonları

Bir beta-2-agonist ile doğum eylemi inhibisyonu, bu ilaçların güçlü kronotropik etkileri nedeniyle taşikardiye duyarlı kalp hastalığı olan kadınlarda ve kötü kontrollü hipertiroidi veya diyabeti olan kadınlarda rölatif kontrendikedir. İyi kontrol edilen diabetes mellitus, glukoz ve potasyum konsantrasyonları yakından izlendiği ve normal aralıkta tutulduğu sürece beta-agonist tedavisi için bir kontrendikasyon değildir. Diyabetli kadınların çoğunda, öglisemiye sürdürmek için saatlik kan şekeri takibi gerekir. Beta-agonistler, ortaya çıkan kardiyovasküler etkiler (taşikardi, hipotansiyon) nedeniyle annenin devam eden kanamaya yanıt verme yeteneğini etkileyebileceğinden ve kafa karıştırabileceğinden, masif kanama riski olan kadınlarda (plasenta previa veya abruption olan kadınlar gibi) dikkatli kullanılmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Gıda ve İlaç Dairesi), ciddi maternal kardik

sorunlar ve ölüm potansiyeli nedeniyle, IV terbutalinin gebe kadınlarda uzun süreli (48 ila 72 saatin ötesinde) erken doğum tedavisi veya tekrarlayan erken doğum epizodları için kullanılmaması gerektiği konusunda uyarıda bulunmuştur.

Doz

Veriler, herhangi bir beta-agonistin diğerlerine göre kullanımını desteklemek için çok sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde terbutalin, doğum eylemi inhibisyonu için en yaygın kullanılan beta-agonisttir ve beta-2-adrenerjik reseptörler üzerinde selektif bir etkiye sahiptir. Terbutalinin yarı ömrü yaklaşık 3 ila 4 saattir. Genellikle aralıklı enjeksiyonla subkutan verilir. Doz değişkendir: 0.25 mg, dört doza kadar veya tokoliz sağlanana kadar her 20 ila 30 dakikada bir subkutan uygulanabilir. Preterm doğum tehdidi durdurulduğunda, uterus 24 saat boyunca sessiz kalana kadar her 3-4 saatte bir 0.25 mg subkutan uygulanabilir. Terbutalin ayrıca sürekli intravenöz infüzyon olarak da uygulanabilir. İnfüzyonun 2,5-5 mcg/dk'dan başlatılması ve her 20-30 dakikada bir 2,5-5 mcg/dk artırılarak maksimum 25 mcg/dk'ya veya kasılmalar azalıncaya kadar artırılması önerilir. Ardından infüzyon, uterus sessizliğini koruyan en düşük doza kadar 2.5 ila 5 mcg/dk'lık oranlarla kademeli olarak azaltılır. Türkiye ve özellikle Japonya'da daha sık bulunan ve tercih edilen bir diğer betamimetik ajan Ritodrin Hidroklorid IV (intravenöz), oral ya da IM olarak uygulanabilir. IV infüzyon 500 cc %5 dekstroza içine 2 ampul ritodrin hidroklorid (1 ampul 50 mg) konularak, infüzyon pompasıyla 50 mcg/dakika dozunda uygulanır. Kontraksiyonlar duruncaya kadar veya ciddi yan etkiler oluşana kadar doz 15-20 dakikada bir 50 mcg/ dakika arttırılır. Maksimum doz kliniklerin tercihin ve yan etkilere göre değişir. Oral doz en yüksek günlük doz 120 mg olacak şekilde, her 2-6 saatte bir 1-2 adet 10 mg'lık tablettir. IM olarak kontraksiyonlar gerileyene kadar 4-6 saatte bir 10 mg uygulanabilir.

İzlem

Beta-agonist uygulaması sırasında klinisyen, kümülatif sıvı alımını, idrar çıkışını ve özellikle nefes darlığı, göğüs ağrısı veya taşikardi olmak üzere maternal semptomları izlemelidir. Annenin kalp hızı 120 atım/dk'yı aşarsa ilacın kesilmesini önerilir. Hiperglisemi ve hipokalemi yaygın olarak meydana geldiğinden, parenteral ilaç uygulaması sırasında glikoz ve potasyum konsantrasyonları her dört ila altı saatte bir izlenmelidir. Aritmi riskini en aza indirmek için önemli hipokalemi tedavi edilmelidir. Önemli hiperglisemi insülin ile tedavi edilebilir.

1.10.2.4. Oksitosin Reseptör Antagonistleri

Etki Mekanizması

Normal doğumda oksitosin, fosfatidilinositolün sarkoplazmik retikulumda bir proteine bağlanarak sitoplazmaya kalsiyum salınımına neden olan inositol trifosfata dönüşümünü indükleyerek kasılmaları uyarır. Oksitosin reseptör antagonistleri myometriyumdaki ve potansiyel olarak desidua ve fetal membranlardaki reseptörler için oksitosin ile rekabet ederek etki eder. Bu ilaçlar ayrıca oksitosin kaynaklı prostaglandin F2-alfa üretimini de inhibe eder, ancak prostaglandin E2'yi engellemez. Teorik olarak, ilerleyen gebelikle birlikte oksitosin reseptör konsantrasyonu ve uterusun oksitosine duyarlılığı arttığından, atosiban gibi oksitosin reseptör antagonistleri ileri gebelik haftalarında daha etkili olmaktadır.

Etkinlik

Valenzuela ve arkadaşları (352), 48 saat boyunca IV atosiban ile başarılı tokolizden sonra başlatılan subkutan atosibanı plasebo ile karşılaştıran ve 36 haftaya kadar, ya da doğum veya alternatif tokoliz gereksinimi oluşturan yeni bir doğum tehdidi oluşana kadar devam edilen çift kör, randomize kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Birincil sonuç, idame tedavisinin başlangıcından doğum eyleminin nüksetmesine kadar geçen gün sayısıydı. Yeni bir preterm doğum eyleminin nüksetmesine kadar 5 günlük bir artış atosiban idamesi lehineydi, ancak ne erken doğumda ne de neonatal

sonuç ölçütlerinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Erken doğum eyleminin inhibisyonu için oksitosin reseptör antagonistlerini (atosiban, barusiban) plasebo ile karşılaştıran randomize çalışmaların 2014 yılındaki bir meta-analizinde (353), bu ilaçların kullanımının, tedavinin başlamasından sonraki 48 saat içinde doğum riskini, 28 haftanın altında erken doğum riskini veya 37 haftanın altında erken doğum riskini azaltmadığı rapor edilmiştir. Değerlendirilen tüm neonatal morbidite ve mortalite sonuçları her iki grupta da istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Plasebo kontrollü çalışmalarda bir etkinlik gösterilemediği için, aktif kontrol denemelerini yorumlamak zordur. Bu sınırlamalara rağmen aynı meta-analiz, atosibanın tedaviye başladıktan sonraki 48 saat içinde erken doğumu önlemede beta-agonistler kadar etkili olduğunu bulmuştur. Atosiban kullanımı, ilacın en büyük avantajı olan beta-agonistlere göre tedavinin kesilmesini gerektiren maternal yan etki riskinin önemli ölçüde daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Avrupa'da klinik olarak kullanılsa da FDA, 28 haftadan küçük gebeliklerde kullanıldığında ilacın güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle tokoliz için atosibanın kullanımını onaylamayı reddetmiştir

Maternal Yan Etkiler

Atosiban kullanımıyla ilişkili en yaygın maternal yan etkiler aşırı duyarlılık ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Olumsuz maternal kardiyovasküler etkiler bildirilmemiştir. Yan etkilerin genel sıklığı, tokoliz için kullanılan diğer ilaçlardan önemli ölçüde daha azdır ve bu da oksitosin reseptör antagonistlerini Avrupa'da popüler bir tokolitik haline getirmiştir.

Fetal Yan Etkiler

Atosiban plasentayı kolayca geçer, fetal seviyeler, maternal seviyelerin yaklaşık yüzde 12'sidir. İlacın neonatal kardiyovasküler veya asit/baz değişikliklerine neden olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte bir çalışma (354), atosiban ile fetal/neonatal ölümler arasında olası bir ilişki eğilimi olduğunu göstermiştir. Bu ölümler öncelikle enfeksiyona ve aşırı prematüriteye

bağlansa da, atosiban tedavisiyle nedensel bir ilişki göz ardı edilemez şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmanın zayıf yönlerinden biri, randomizasyonun gestasyonel yaşa göre sınıflandırılmamış olması ve çok erken doğmuş bebeklerin (26 haftadan küçük) çoğunun atosiban grubuna atanacak şekilde randomize edilmiş olmasıydı. Bu nedenle, mortalite farkının, bu gruptaki yenidoğanların daha düşük gestasyonel yaşlarına bağlanabileceği de belirtilmiştir. Küçük bir kohort çalışması (355), 24-31 gebelik haftalarında dünyaya gelen ve in-utero kalsiyum kanal blokerlerine karşı atosibana maruz kalan bebekler için benzer ölüm ve/veya intraventriküler kanama oranları bildirmiştir. Tokolitiklerden herhangi birine maruz kalma, hiç tokolitik maruziyeti olmamasından daha düşük bir kötü neonatal sonuç oranı ile ilişkilendirilmiştir.

Kontrendikasyonları

Atosibanın kullanımı için mutlak kontrendikasyon yoktur.

Doz

Atosiban; 6,75 mg'lık bir bolus ile başlanarak intravenöz olarak uygulanır, ardından üç saat boyunca 300 mcg/dk'lık bir infüzyon ve ardından 45 saate kadar 100 mcg/dk'lık bir infüzyon uygulanır.

1.10.2.5. Magnezyum Sülfat

Etki Mekanizması

Magnezyum sülfatın tokolitik etkisinin temeli hala belirsiz olsa da voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla kas hücrelerine giriş için kalsiyum ile yarıştığı veya endoplazmik retikulumda kalsiyum depolama bölgelerine yarışmalı olarak bağlandığı varsayılmaktadır, böylece düz kas kasılması için gerekli olan hücrel kalsiyum akışını engeller.

Etkinlik

19 randomize kontrollü çalışmanın 2009 yılındaki bir meta-analizi (356), plaseboya veya tokolitik tedavi uygulanmamasına kıyasla magnezyum sülfatın 48 saat veya 7 gün içinde doğum sıklığını azaltmadığını bulmuştur. Ayrıca 37

haftadan önce erken doğumda azalma tespit edilmemiştir. Bu derlemedeki hiçbir çalışma, magnezyum sülfat ile erken doğum oranlarında iyileşme göstermemiştir. Magnezyum sülfat ile tedavisiz/plasebo kontrol grubunu karşılaştıran randomize çalışmaların 2014 tarihli bir meta-analizinde (357), magnezyum sülfat uygulamasının, çalışmaya girişten 48 saat sonra doğumda istatistiksel bir azalmaya ya da neonatal ve maternal sonuçlarda iyileşmeye neden olmadığını bildirmiştir. Bu metanalizde 33 karşılaştırmalı çalışmada, magnezyum sülfat diğer tokolitiklerden (betamimetikler, kalsiyum kanal blokerleri, siklooksijenaz inhibitörleri, prostaglandin inhibitörleri) ne daha fazla ne de daha az etkili bulunmuştur. Bu karşılaştırmalı denemeler, denklik denemeleri olarak tasarlanmadıklarından ve bu nedenle magnezyum sülfatın diğer tokolitiklere eşdeğerliğini değerlendirmek için yeterli güce sahip olmadıklarından dikkatle yorumlanması önerilmiştir. ACOG ve Maternal-Fetal Tıp Derneği, magnezyum sülfatı, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan gebe kadınlara antenatal kortikosteroidlerin uygulanmasına izin vermek için gebeliğin kısa süreli uzatılması (48 saate kadar) için bir seçenek olarak önermektedir. Bir tokolitik olarak etkinliği tartışmalı olan magnezyum sülfatın idame tokolizine ilişkin veriler yetersizdir. Martin ve arkadaşları (358), doğum eylemi durdurulduktan sonra 50 hastada oral magnezyum glukonatın tokolitik etkinliğini ritodrin hidroklorürüyle karşılaştırdıkları, 25 kadına 1 g oral magnezyum, diğerlerine her 2-4 saatte bir 10 mg ritodrin verdikleri çalışmalarında; gebelik süresindeki uzamayı her iki grupta da benzer bulmuşlardır. Devamında Martin ve ark. PTD riski yüksek olan ve evde uterin kontraksiyon monitorizasyonu yapılan 31 kadından oluşan bir alt grupta, plaseboya karşı günde 4 kez 1 g magnezyum glukonat arasında gebeliği uzatmada anlamlı bir fark bulmamıştır. Ridgway ve ark. (359), doğum eylemi durdurulduktan sonra 36. Gebelik haftasına kadar her 3-4 saatte bir idame tedavisi için 23 hastaya 200 mg magnezyum oksit ve 27 hastaya 2.5-5 mg oral terbutalin sülfat vermiş, <36. gebelik haftasında PTD oranında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. İdame tokoliz için oral magnezyum kullanımına ilişkin bu çalışmalar 25 yıldan daha uzun bir süre önce yayınlanmıştır ve diğerlerinin yanı sıra dahil edilen az sayıda hasta ile sınırlıdır. Daha yakın

zamanlı Han ve arkadaşları (360) tarafından 422 kadınla yapılan 4 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane incelemesi magnezyum idame tedavisi (oral ve parenteral) ile plasebo arasında <37. gebelik haftasında PTD'nin önlenmesinde veya perinatal ölümlerin sayısında anlamlı bir fark bulmamıştır. Yine, dahil edilen hasta sayısının klinik önerilerde bulunmak için çok az olduğu belirtilmiştir.

Maternal Yan Etkiler

Magnezyum sülfat, beta-agonistlerden daha az minör maternal yan etkiye neden olur, ancak majör advers risk olayların riski karşılaştırılabilir düzeydedir. Terleme ve flushing en sık görülen yan etkilerdir. Göğüs ağrısı ve sıkışması, çarpıntı, bulantı, geçici hipotansiyon, bulanık görme, sedasyon ve pulmoner ödem bildirilmiştir. Magnezyum toksisitesi serum konsantrasyonu ile ilişkilidir ve yüksek serum seviyelerinde pulmoner ödem ve kardiyak arreste yol açabilir.

Fetal Yan Etkiler

Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, yedi günden fazla magnezyum sülfata in utero maruz kalan yenidoğanlarda kalmayanlara kıyasla radyografik kemik anormalliklerinde önemli bir artış ve magnezyum, kalsiyum, fosfor ve osteokalsin serum değerlerinde önemli bir farklılık bildirmiştir. Bu etkilerin geçici olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (361). Bu ve diğer verilere dayanarak, 2013 yılında FDA, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık uzmanlarına erken doğumu durdurmak için beş ila yedi günden fazla magnezyum sülfat infüzyonları tercih etmemelerini tavsiye etmiştir. ACOG, erken doğum eylemi tanısı alan 24-34. gebelik haftaları arasındaki kadınlarda magnezyum sülfat tedavisinin 48 saatle sınırlandırılmasını önermektedir.

Kontrendikasyonları

Magnezyum sülfat miyastenia gravisli kadınlarda kontrendikedir. Anti-inotropik etkileri nedeniyle, miyokardiyal bozukluğu veya kardiyak iletim kusurları olduğu bilinen kadınlarda da magnezyum sülfattan kaçınılmalıdır.

Magnezyum böbrekler tarafından elimine edilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda serum magnezyumunda abartılı bir artış beklenir ve olağan uygulama dozlarında magnezyum toksisitesi gelişebilir, bu nedenle idame dozu azaltılmalı veya hiç verilmemelidir. Kalsiyum kanal blokeri ve magnezyum sülfatın birlikte kullanımı, kas kasılmasını baskılamak için sinerjistik olarak hareket edebilir, bu da solunum depresyonu ile sonuçlanabilir.

Doz

Magnezyum sülfat genellikle 20 dakikada 6 gram intravenöz yükleme olarak uygulanır, ardından 2 g/saat sürekli infüzyon yapılır. İnfüzyon hızı, kontraksiyon sıklığı ve maternal toksisite değerlendirmesine göre titre edilir. Optimum rejim belirlenmemiştir. Daha yüksek maternal vücut ağırlığı, kararlı durum seviyelerine ulaşmak için gereken süreyi artırır. Magnezyum sülfat böbrekler tarafından atıldığı için böbrek yetmezliği olan kadınlarda doz ayarlaması yapılmalı veya alternatif bir ilaç kullanılmalıdır. Magnezyum sülfat verilirse, bu tür kadınlara standart bir yükleme dozu (dağılım hacimleri değişmediği için), ancak altı saatte bir serum magnezyum konsantrasyonunun yakından izlenmesiyle azaltılmış bir idame dozu (saatte 1 gram veya serum kreatinin 2,5 mg/dL'den yüksekse idame dozu verilmemelidir) verilmelidir. Böbrek yetmezliği olan kadınlar, patellar refleks varsa (refleks kaybı semptomatik hipermagnezeminin ilk belirtisidir), solunum dakikada 12'nin üzerindeyse ve idrar çıkışı dört saatte en az 100 mL ise idame tedavi alabilir. İdrar çıkışı ve derin tendon refleksleri yakından izlenmelidir. Magnezyum seviyeleri, eşlik eden böbrek hastalığı olan magnezyum tedavisi gören kadınların izlenmesinde faydalı olabilir.

İzlem

Normal böbrek fonksiyonu olan kadınlarda magnezyum toksisitesinin belirti ve semptomları öykü ve fizik muayene ile değerlendirilebilir. Rutin magnezyum seviyelerinin çalışılması gerekli değildir. Magnezyum toksisitesinin hayatı tehdit eden semptomları ortaya çıkarsa (kalp veya solunum sıkıntısı), kalsiyum glukonat (5 ila 10 dakika içinde intravenöz olarak

1 gram) etkili bir antidottur, ancak hafif semptomları tedavi etmek için kullanılmamalıdır.

1.10.2.6. Nitrik Oksit Salgılatıcı İlaçlar

Etki Mekanizması

Nitrik oksit (NO) çeşitli hücrelerde üretilir ve normal düz kas tonusunun korunması için kritik öneme sahip kuvvetli bir vazodilatatördür. NO, L-argininin L-sitrüline oksidasyonu sırasında sentezlenir. Bu reaksiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından katalize edilir. Düz kas hücrelerinde cGMP artışını sağlayıp miyozin hafif zincir kinazları aktive eder. Böylece ekstrasellüler alandan hücreye kalsiyum girişini ve intraselüler depolardan da kalsiyum salınımını inhibe ederek düz kas gevşemesini sağlar. NO üretimi ile uterin relaksasyon arasında doğrudan bir ilişki vardır. Bu yolak, intravenöz nitrogliserinin sistemik uygulanmasıyla eksojen olarak indüklenebilir.

Etkinlik

En fazla 3 gün süreyle uygulanan intravenöz ritodrin (n = 62) ile ilk tokolizden sonra 5 güne kadar uygulanan transdermal nitrogliserini (n = 67) karşılaştıran, PTD tehdidi olan 132 hastayı içeren bir randomize çalışmada (362) tekrarlayan uterin kontraksiyon atakları da aynı rejimle randomize olarak tedavi edilmiştir. Nitrogliserin, gebeliğin 34 hafta üzerine ulaştırılmasında, >2500 g doğum ağırlığı ve YDYBÜ yatış gerekliliği açısından ritodrine göre üstün bulunmuştur. Nitrogliserini plasebo, beta-adrenerjik reseptör agonistleri ve nifedipin ile karşılaştıran randomize çalışmaların 2014 tarihli bir meta-analizinde (363), nitrogliserin kullanımının gebeliği 48 saatin üzerinde önemli ölçüde uzatmadığı, preterm doğumu azaltmadığı ve daha iyi neonatal sonuçlarla ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunun gruplar arasındaki farklılıkları belirleme gücünün yetersiz olduğu belirtilmiştir. NO salgılatıcı ilaçlar, akut ya da idame tokoliz için henüz klavuzlara girmemiştir.

Maternal Yan Etkiler

NO arteriyel düz kas dilatasyonuna neden olarak, annede genellikle baş ağrısına ve hipotansiyona neden olabilir. Diğer yan etkiler baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, flushing, ve çarpıntıdır.

Fetal Yan Etkiler

NO'nun fetal etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kontrendikasyonları

Aort stenozu veya hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati gibi hipotansiyon veya ön yüke bağlı kardiyak lezyonları olan kadınlarda NO donörleri kullanılmamalıdır.

Doz

NO, transdermal yamalar yoluyla veya intravenöz olarak uygulanabilir; optimum doz belirlenmemiştir. Genel olarak, ilaç dozu ve aralığı, yeterli kan basıncı korunurken, kontraksiyonların durmasına kadar titre edilmelidir. İki seçenek vardır:

- ◇ Karın derisine 10 mg nitrogliserin yama uygulanması; bir saat sonra kasılma sıklığında veya yoğunluğunda azalma olmazsa ek bir yama uygulanır; aynı anda ikiden fazla yama uygulanmaz. Yamalar 24 saat yerinde bırakılabilir, ardından çıkarılır ve hasta yeniden değerlendirilir .
- ◇ Kontraksiyonlar durana kadar 20 mcg/dk'lık intravenöz infüzyon.

1.10.3. Tokolitik Seçimi

Erken doğumun modern tedavisi, kontraksiyonları engellemek için tokolitik ilaçların kullanımını içerir. ACOG, gebeliğin kısa süreli (48 saate kadar) uzamasını sağlamak ve kortikosteroidlerin uygulanmasına izin vermek için tokolitik tedaviyi destekler. Tokolitiklerle idame tedavi önerilmemektedir ve A düzeyi kanıtlar, 48 saatten daha uzun süre tokoliz tedavisine devam edilmesinin erken doğum oranlarını veya yenidoğan sonuçlarını

iyileştirmediyi göstermektedir. ACOG, birinci basamak tokolitikler olarak NSAİ'ler, kalsiyum kanal blokerleri veya beta-adrenerjik reseptör agonistlerini (betamimetikler) önerir. Her birinin farklı bir eylem mekanizması ve risk-fayda profili vardır. Yapılan çalışmalar doğumu 48 saat geciktirmek konusunda tokolitik ajanların (siklooksijenaz inhibitörleri, beta-agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum sülfat, oksitosin reseptör antagonistleri) istatistiksel olarak plasebodan/tedavi almayanlardan daha etkili olduğu kanıtlamıştır. Tedavide değişiklik gerektiren maternal yan etkilerin olasılığı ise betamimetikler, magnezyum ve KKB'lerde NSAİ'lere göre daha fazladır. Doğumu 48 saatlik geciktirme, respiratuar distress sendromu, neonatal mortalite ve maternal yan etkilerin sonuçları dikkate alındığında, NSAİ'ler ve KKB'lerin, en etkili 3 ajandan biri olarak sıralanma olasılığının en yüksek olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, 24-32. gebelik haftaları arasında erken doğum yapan 301 kadının dahil edildiği magnezyum, indometasin veya nifedipin alanların sonuçlarını karşılaştırdığı 2014 yılında yapılan bir randomize çalışmada (364), doğumdaki gebelik yaşı ve doğum aralığı 3 grup arasında benzer bulunmuştur. Neonatal morbidite ve mortalite gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, 23-32 hafta arasında erken doğum tehdidi tanısı ile başvuran kadınlarla ilgili 2015 tarihli bir retrospektif kohort çalışmasıyla (365) da desteklenmektedir. Herhangi bir tokolitik alan kadınların, başvurudan en az 48 saat sonra doğum yapmamış olma olasılığı önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. 7 gün içinde doğum yapan kadınların oranları ve doğumdaki gebelik yaşlarının yanı sıra ilk neonatal sonuçlar ve ciddi neonatal morbidite, tokolitik tedaviler arasında benzer tespit edilmiştir. 2016 yılından bir çalışmada (366) ileri servikal dilatasyonu (4 ila 6 santimetre) olan kadınlarda indometazin, magnezyum ve nifedipin tedavileri değerlendirilmiştir. 48 saat, 72 saat ve 7 günde doğum yapmayan kadınların yüzdesi ve doğumdaki gebelik yaşı tokolitik sınıflar arasında benzer bulunmuş, tokolitik tedavi seçimi ile tabakalandırıldığında, yenidoğan sonuçlarında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Tüm bu karşılaştırmalar ışığında, COX inhibitörleri ve KKB'ler doğumu geciktirme olasılığı en yüksek tokolitikler gibi görünmektedir. COX

inhibitörlerinin ve KKB'lerin, neonatal ve maternal sonuçların iyileştirilmesi ve maternal yan etkilerin azaltılması açısından magnezyum veya betamimetiklerden üstün olduğuna dair kanıtlar dikkati çekmektedir. Bu nedenle, viabilite ve 32. Gebelik haftası arasında nifedipin veya COX inhibitörlerinin kullanılması, 32. Gebelik haftası ve sonrasında ise COX inhibitörü kullanımıyla ilişkili duktus arteriozusun erken kapanmasını önlemek için KKB'lerin kullanılması önerilir. ACOG kılavuzlarına göre, erken doğum eylemi olan hastalarda (kontrendikasyon yokluğunda) fetal akciğer olgunlaşması için kortikosteroidlerin uygulanmasına, nöroproteksiyon için magnezyum kullanımına izin vermek ve/veya üçüncü basamağa transferini sağlamak için kısa bir tokolitik kürü uygulanmalıdır. Sistemik incelemeler ve meta-analizler, belirli tokolitiklerin, özellikle COX inhibitörleri ve KKB'lerin, erken doğum tehdidinde doğumu geciktirebileceğini ve birkaç olası istenmeyen etkiyle neonatal faydalar sağlayabileceğini göstermektedir. Betamimetikler, doğumu geciktirmede fayda sağlayabilir, ancak ciddi zararlı yan etki potansiyeli taşır. Magnezyumun, tokolizdeki rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir ve faydalı görünmemektedir. Ne yazık ki monoterapi şeklinde kullanılan tekli tokolitik ajanlar eylemin inhibisyonunda her zaman etkin değildir. Alternatif olarak, iki tokolitik ajanın birleştirilmesinin kullanımına ilişkin araştırmalar ilgi kazanmaktadır. Kombinasyon tedavisinin PTD'nin önlenmesi için uygun bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (367). Amaçlar iki yönlüdür: tek bir tokolitik ajanın maksimum dozuna rağmen kontraksiyonları devam eden hastalarda tokolitik etkiyi arttırmanın yollarını bulmak ve kombine tedavilerde her bir ajanın daha düşük dozunu kullanarak yan etkileri azaltmak. Teorik olarak etkili bir tokolitik kombinasyonu, miyometriyal hücrede kontraktıl proteinleri etkileyen ve aynı zamanda miyometriyal uyarıcıların etkisini bloke eden farklı mekanizmalar yoluyla hareket eden ajanları içermelidir. Bu iki farklı yolun aynı anda bloke edilmesinin, klinik olarak yüksek riskli durumlar için kayda değer fayda sağlayan, ilave ve hatta sinerjistik bir etki elde etmek için umut verici bir kombinasyon olduğu varsayılmıştır. Olası avantajlara rağmen, sadece birkaç klinik çalışma, bir tokolitik kombinasyonunun etkilerini değerlendirmiştir. Kombine tokolitiklerin etkisine ilişkin kanıtlar yakın zamanda

bir Cochrane analizinde (367) gözden geçirilmiştir. Test kombinasyonlarının hiçbirini için neonatal sonuçlarında herhangi bir fark bildirilmemiştir. Sadece ritodrin artı vajinal progesteron kombinasyonunda olumlu bir etki raporlamıştır. Yazarlar, çalışmanın kısıtlaması olarak kalsiyum kanal blokerleri veya oksitosin reseptör antagonistleri gibi yaygın olarak kullanılan tokolitik ajanlarla bir kombinasyon rejimi kullanan hiçbir çalışma olmadığını kaydetmiştir. Tokolitik ajanların bir kombinasyonunu değerlendiren klinik çalışmaların azlığı, erken doğum için yüksek risk altındaki gebe kadınların randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmesiyle ilgili etik kaygılardan kaynaklanıyor olabilirken, in vivo çalışmalardan önce in vitro modeller, en umut verici kombinasyonları belirlemek için myometriumdaki maddelerin test edilmesine izin verir. Bugüne kadar, tokolitiklerin izole miyometriyum üzerindeki etkilerini değerlendiren in vitro çalışmalar yayınlanmıştır. Nifedipin ile β -mimetiklerin kombinasyonu, tek başına her iki ajandan daha üstün bir kontraksiyon inhibisyonu göstermiştir (368, 369). Doret ve arkadaşları (370, 371) ilk kez tokolitik ajanların kombinasyonlarının etkilerini antagonist, additif ve sinerjistik olarak sınıflandırmış ve sıçan myometriyumunda, rofekoksib ya da atosibanın ritodrin ile kombinasyonlarının sinerjistik bir etkiye sahip olduğunu, diğer kombinasyonların ise additif bir etki ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Dual tokolizin gözlenen ve beklenen inhibisyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadığında ikili tokolizin bir additif etkisi olduğu varsayılmıştır. İnhibisyon beklenenden daha büyük veya daha düşük olduğunda, dual kombinasyon sırasıyla "sinerjistik" veya "antagonistik" olarak tanımlanmıştır.

İnsan myometriyumu üzerinde daha yakın zamanda yapılan iki in vitro çalışma (372, 373), atosiban ve nifedipin'in additif bir tokolitik etki ile sonuçlandığını ve ritodrin ile nifedipinin, her bir ilacın tek başına olduğundan önemli ölçüde daha fazla kontraksiyon inhibisyonu ürettiğini göstermiştir.

Yakın zamanlı, iki yaygın tokolitik olan nifedipin+indometazinin kombine tedavisinin ilk kez değerlendirildiği bir çalışma (374) yayınlanmıştır. 26-34 gebelik haftasındaki 150 hastanın dahil edildiği ve hastaların indometazin+plasebo, nifedipin+plasebo, indometazin+nifedipin olarak 3

gruba atıldığı çalışmada tedavi kombinasyonları kontraksiyonları 2 saat engelleme ve doğuma kadar geçen süreye (48 saat ve 7 gün) göre değerlendirilmiştir. Kontraksiyonları ilk 2 saat inhibe etme ve devamında kontraksiyonları 48 saat inhibe etme, kontraksiyonları 7 gün engelleme, doğumdaki gebelik yaşı, gebeliğin 37 haftadan uzun sürmesi ve yenidoğan ağırlığı kombinasyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, hem nifedipin hem de indometazin ile kombinasyon tedavisinin 26-34 hafta arasında tekil gebeliği olan ve erken doğum tehdidi altındaki hastalarda, erken doğumu önleme ve doğumu geciktirmede bu iki ilaçtan herhangi biri ile monoterapiden daha etkili olduğunu göstermiştir.

Hâlihazırda kombinasyon tedavileri ile yürütülmekte olan klinik araştırmalar devam etmektedir. Erken doğumu engellemek, doğumu geciktirmek ve gebelik süresini uzatmak için kombinasyon tedavilerinin araştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.10.4. Etkisiz Yaklaşımlar

Mevcut veriler ve çalışmalarla doğumun geciktirilmesinde, neonatal sonuçlarda herhangi bir iyileştirme etkisi olmadığı belirlenen fakat geleneksel olarak klinik uygulamada yer etmiş yatak istirahati, hidrasyon ve sedasyonu içeren yaklaşımlardır.

Yatak istirahati, hidrasyon veya sedasyonun erken doğumun önlenmesi veya tedavisi için etkili olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur. Ayrıca, uzun süreli immobilizasyona neden olan yatak istirahati tromboembolik olay riskini artırır.

1.10.5. Antibiyotik Tedavisi

Subklinik genital sistem infeksiyonu, erken doğum patogenezinine açık bir şekilde katkıda bulunsa da, akut erken doğum eylemi olan hastalarda erken doğumun önlenmesinde antibiyotik tedavisinin kanıta dayalı bir rolü yoktur (375).

Bir 2013 meta-analizi (375), sağlam membranları olan kadınlarda 36. gebelik haftasına kadar erken doğumu engellemek için tokolize ek olarak antibiyotik kullanımını değerlendirmiştir. Antibiyotik alan ve antibiyotik almayan kadınlarda, tedavinin başlamasından sonraki 48 saat veya yedi gün içinde doğum oranları, 36 veya 37 haftadan önce erken doğum, perinatal mortalite, respiratuar distres sendromu, neonatal sepsis ve diğer yenidoğan morbidite verileri benzer raporlanmış ancak maternal enfeksiyon, antibiyotik grubunda önemli ölçüde azalmış olarak bulunmuştur. PTD'nin antibiyotiklerden fayda görmemesinin nedeni, erken doğuma yol açan subklinik sürecin, erken doğum klinik olarak belirgin hale gelene kadar tedavinin etkili olamayacak kadar ilerlemiş olması olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Enflamatuar kaskad bir kez tetiklendikten sonra, enfeksiyonun tedavi edilip edilmemesinden bağımsız olarak devam etmesi de neden olabilir. Yine de teorik olarak, subklinik intrauterin enfeksiyonu olan bir kadın alt grubunun, bir primat modelinde gösterildiği gibi, antibiyotiklerle tedaviden fayda görebileceğini belirten çalışmalar (376) vardır.

MATERYAL-METOT

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, erken doğum tehdidi tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastalara başlanan tedavi protokollerinin (kalsiyum kanal blokerleri, indometazin, ritodrin hidroklorür, magnezyum sülfat) doğumun geciktirilmesine olan katkılarının karşılaştırıldığı ve tedavi başlanan hastaların termde doğum yapma oranlarının belirlendiği tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

2.2. Çalışma Popülasyonu

Mayıs 2021 - Ocak 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve EDT tanısı alarak tokolitik tedavi başlanan toplam 101 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- I. 18-44 yaş arası,
- II. Gebelik haftası 24⁰-36⁶ gebelik haftası arasında olan,
- III. Karında kasılma, sertleşme hissi, pelvik bası hissi, bel ağrısı, artmış vajinal akıntı, menstruasyondakine benzer kramplar tarifleyen,
- IV. Yapılan değerlendirmede uterin kontraksiyonlar tespit edilen (10 dakikada 2 ve/veya üzerinde),
- V. EDT tanısı ile polikliniğimizden tedavi başlanıp ayaktan tedavi edilen hastalar ile kliniğimizde yatarak tedavi alıp takip edilen hastalar,
- VI. Kısa serviks nedeni ile takip ve tedavi altında olup kontraksiyon ile başvuran hastalar.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- I. 4 cm'den fazla dilatasyon,
- II. Preeklampsi, koryoamniyonit, ablasyo plasenta tanılı hastalar,
- III. Fetal intrauterin gelişme geriliği, fetal anomali, fetal distress, intrauterin mort fetalis olan fetuslar

IV. Üçüz ve üzeri çoğul gebelikler

2.3. Etik Kurul Onay

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan alınan 26/05/2021 tarihli 2021-6/ 10 karar numaralı onayı ile çalışma başlatılmıştır.

2.4. Çalışma Protokolü

Hastaların yaşı, gravide, parite, abort sayısı, gebelik haftası (son adet tarihi ya da 1.trimester ultrasonografisine göre belirlenmiş), ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve demografik verileri kayıt edildi.

Olgular rutin tıbbi ve obstetrik öykülerinin alınmasını takiben, yine kliniğimizde rutin olarak uygulanan bimanuel muayene, servikal değerlendirme ve servikal uzunluğun ölçülmesi amacı ile rutin transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Tüm hastalara fetal iyilik hâli değerlendirmesi yapıldı. Tüm hastalar en az 20 dakika boyunca elektrotokokardiyografi ile değerlendirilip uterin kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti kaydedildi. Hastaların 10 dakikadaki kontraksiyon sıklığı ve servikal değişiklikleri (servikal açılma ve efasman, serviks boyu ölçümleri) not edildi. Rutin olarak hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar analizi tetkikleri yapıldı.

Hastalar, rutin olarak değerlendirildikten sonra anamnez, fizik muayene, kontraksiyon sıklığı, ultrasonografik verileri ile ilgili öğretim üyelerine danışılarak olguya uygun görülen medikal tedaviye öğretim üyesi tarafından karar verildi. Kliniğimizde erken doğum tehdidi tedavisinde rutin olarak kullanılan tokolitik ilaçlar; 1-kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin), 2-beta-mimetikler, 3-indometazin, 4-magnezyum sülfat'tır. Bunlardan nifedipin+indometazin kontraksiyonları gerilemeyen hasta grubuna kombine tedavi olarak verilmiştir. Olgulara öğretim üyeleri tarafından uygulanması karar verilen tedavi protokolleri, tedavi süreleri ve komplikasyonlar hasta dosyalarından takip edildi. 37. gebelik haftası altındaki hastalara, fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacı ile rutinde uygulanan kortikosteroid

tedavisinin dosyaya kaydedilen uygulanma zamanı ile 32. gebelik haftasının altındaki hastalara nöroproteksiyon amacı ile rutinde uygulanan magnezyum sülfat tedavisinin dosyaya kaydedilen uygulanma zamanları takip edildi.

Olgular başlanan tokolitik ajana göre 5 gruba ayrıldı. Kullanılan tokolitik ajanlardan kalsiyum kanal blokerlerinin (nifedipin) dozu, per oral 20 dakikada bir, toplam 3 kez 10'ar mg olacak şekilde yükleme dozunu takiben 4,6 ya da 8 saatte bir 10 mg olarak kontraksiyon sıklığına ve şiddetine göre ilgili öğretim üyesi tarafından belirlendi. Indometazin dozu, günlük 100 mg suppozotuar ya da günde 4 kez 25 mg PO olacak şekilde kontraksiyon sıklığı ve şiddetine göre ilgili öğretim üyesi tarafından belirlendi. $MgSO_4$ dozu 6 gram intravenöz yükleme dozunu takiben (20 dakikalık sürede) 2 g/h idame dozunda devam edildi. $MgSO_4$ infüzyonu alan hastaların saatlik tansiyon, nabız, diürez, solunum sayısı ve 3 saatte bir derin tendon refleksi takipleri yapıldı. Gereği durumunda serum magnezyum düzeyleri takip edildi. Ritodrin, 50 mg'lık 2 ampul, 500 cc dekstroza ya da ringer laktat içerisinde 25 mcg/dk dozunda başlandı. Kontraksiyonların gerilememesi hâlinde maksimum 50 mcg/dk dozuna çıkıldı. 50 mcg/dk dozunda tokoliz sağlanamaması hâlinde tedavi değişikliğine gidildi. Tokoliz sağlanan hastalarda infüzyon kontraksiyon olmadığının tespit edilmesini takiben stoplandı.

Tokolitik tedavinin kaçınıcı gebelik haftasında başladığı, doğuma kadar geçen süre (gün/hafta) ve doğum haftaları kaydedildi, bu süre zarfında hastalarda; tedavi değişikliğine gidilip gidilmediği, kombine tedavi gerektiren hastalar, tokolitik tedavinin durdurulduğu, tedavi bitimini takiben taburcu edilen hastaların doğum zamanları takip edildi. Doğum sonrası doğum şekli, doğum endikasyonu, doğumdaki gebelik haftası ve bebeğin doğum kilosuna ile APGAR skorları ve YDYBÜ ihtiyacı olup olmadığı not edildi.

2.5. Sonuç Ölçütleri

Tokolitik ajanların etkinliğinin kıyaslanmasında eylemin 48 saatte gerçekleşip bebeğin doğumu 'başarısızlık' olarak kabul edilmiştir. Fetal akciğer matürasyonunu sağlamak amacı ile doğumu 48 saat ya da daha

fazla geciktirebilme 'rölatif başarı', gebeliği 259. gebelik gününe (37 hafta) ulaştırabilme ise 'mutlak başarı' olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada kliniğin rutin işleyişi dışında, rutin dışı bir işlem yapılmamıştır. Çalışma sorumlusunun tedaviye dahil olma ve protokol değiştirme yetkisi yoktu, başlanan tedavi protokolleri verileri hasta dosyalarından gözlemlendi ve analiz edildi.

2.6. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Bağımsız çift örneklem t testi, ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

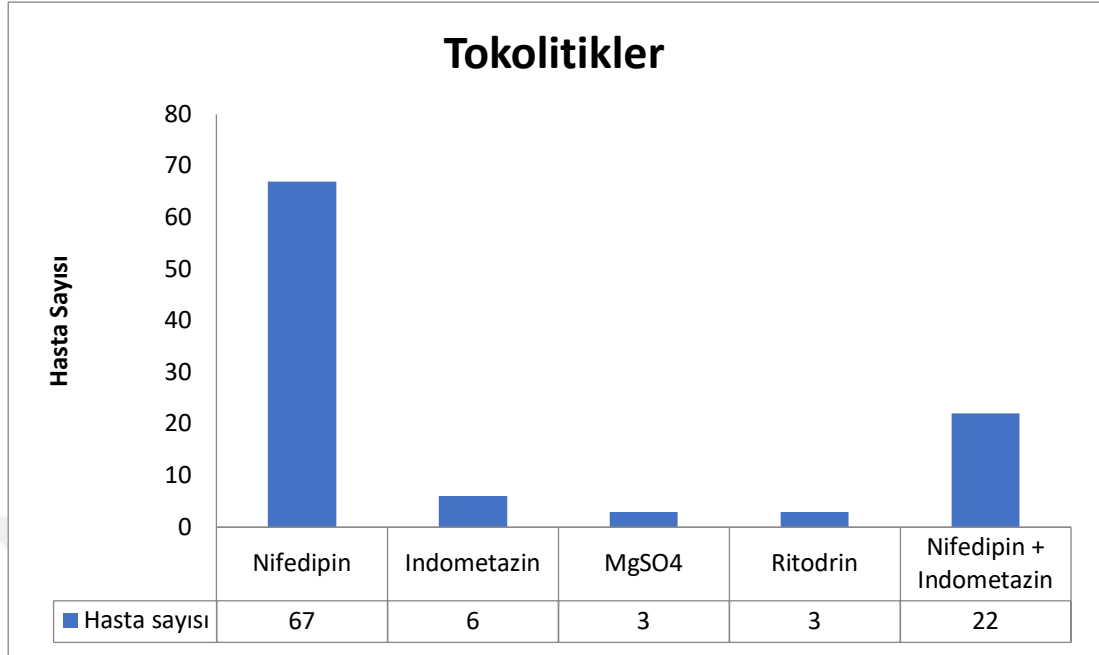
Çalışmaya katılan gebelerin medyan yaş değeri, gravida, parite değerleri ve spontan/IVF gebelik oranları Tablo-1’de gösterilmiştir. Gebelerde medyan yaş değeri 30 (18- 44) olarak hesaplandı. Gebelerin %39’unun ilk gebeliği idi ve gebelerin %88’i spontan gebe kalmıştı.

Tablo-1: Çalışmaya katılan gebelerin medyan yaş, gravida, parite değerleri ve spontan/IVF gebelik oranları.

Değişkenler	Hasta sayısı, n=101
Yaş, yıl	30 (18-44)
Gravida, sayı, %	
1	39 (%38,6)
2	31 (%30,7)
≥3	31 (%30,7)
Parite, sayı, %	
0	54 (%53,5)
1	28 (%27,7)
≥2	19 (%18,8)
IVF, sayı, %	
var	88 (%87,1)
yok	13 (%12,9)

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edildi.

Başlanan tokolitik tedavi rejimleri ve gebe sayıları Grafik-4’te gösterilmektedir. Verilen tokolitik protokollerine göre hastaların %66,3’ü nifedipin, %5,9’u indometazin, %3’ü MgSO₄, %3’ü ritodrin ve %21,8’i nifedipin+indometazin gruplarına atandı. MgSO₄ (n=3) ve Ritodrin (n=3) gruplarında veri sayısının yetersiz olması nedeniyle bu iki grup istatistiksel analize dahil edilmemiştir.



Grafik-4: Tokolitik tedavi protokolü – hasta sayısı grafiği.

Kullanılan tokolitik protokole göre hasta yaşı, gravida ve parite değerleri, spontan/IVF gebelik oranları Tablo-2’de gösterilmektedir. Kullanılan tokolitik ajana göre ilaç grupları ve hasta yaşı arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,687$). Tokolitik ilaçlarla gravida; 1,2, 3 ve 3’ten fazla olacak şekilde hastalar gruplandırılıp analiz edildiğinde kullanılan tokolitik türü ile gravida sayıları arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,896$). Parite sayıları ile tokolitik tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,923$). Gebeliğin IVF olup olmaması ile verilen tokolitik protokolleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,167$) (Tablo-2).

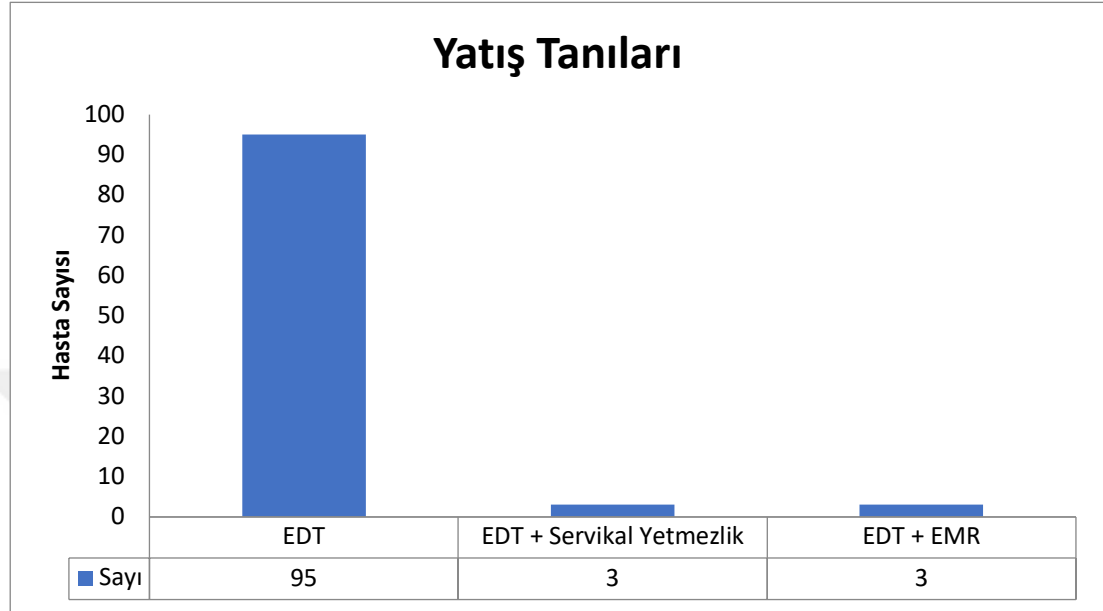
Tablo-2: Kullanılan tokolitik protolole göre hasta yaşı, gravida ve parite değerleri, spontan/IVF gebelik oranları.

Değişkenler	Nifedipin, n=67	İndometazin, n=6	Nifedipin + İndometazin, n=22	p değeri
Yaş (yıl)	30,2±5,8	29,2±2,1	29,0±4,9	0,687 ^a
Gravida, sayı, %				
1	25 (%37,3)	3 (%50)	10 (%45,5)	0,896 ^b
2	19 (%28,4)	2 (%33,3)	6 (%27,3)	
≥3	23 (%34,3)	1 (%16,7)	6 (%27,2)	
parite, sayı, %				
0	34 (%50,7)	4 (%66,7)	13 (%59,1)	0,923 ^b
1	18 (%26,9)	1 (%16,7)	6 (%27,3)	
≥2	15 (%22,4)	1 (%16,7)	3 (%13,6)	
IVF sayı, %				
var	6 (%9)	1 (%16,7)	5 (%22,7)	0,167 ^b
yok	61 (%91)	5 (%83,3)	17 (%77,3)	

Veriler ortalama ± st. sapma ve n% olarak ifade edildi.

a: Anova testi, b: Fisher Freeman Halton testi.

Hastaların %90,1'i EDT tanısı ile, %6,9 hasta EDT+servikal yetmezlik tanısı ile ve %3 hasta EDT+EMR tanıları ile takip edildi (Grafik-5).



Grafik-5: Yatış tanısına göre hasta sayıları grafiği.

Yatış tanısı ile kullanılan tokolitik ajan seçimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,051$) (Tablo 3).

Tablo-3: Yatış tanısına göre kullanılan tokolitik ajanlar.

	Nifedipin, n=67	Indometazin, n=6	Nifedipin + Indometazin, n=22	p değeri ^b
EDT	62 (%92,5)	5 (%83,3)	20 (%90,9)	0,439
EDT + Servikal yetmezlik	3 (%4,5)	1 (%16,7)	2 (%9,1)	
EDT + EMR	2 (%3,0)	0	0	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Tokolitik gruplara göre başvuru zamanları ve muayene bulguları Tablo-4'te gösterilmektedir. Hastaların kontraksiyon ile başvurdıkları gün medyan değerleri nifedipin grubunda 231 gün (171-257), indometazin grubunda 184,5 gün (156-219) ve nifedipin+indometazin grubunda 191,5 gün (126-236) izlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile indometazin arasında ($p=0,001$) ve nifedipin ile nifedipin+indometazin arasında ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı.

Hastaların yatışta gebelik günü medyan değerleri nifedipin grubunda 234 gün (174-262), indometazin grubunda 204 gün (156-259), nifedipin+indometazin grubunda 210 gün (126-259) izlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile nifedipin+indometazin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Kullanılan tokolitik ajan ve taburculukta gebelik günleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi. Nifedipin grubu için taburculukta gebelik günü 236 gün (190-255), indometazin için 204 gün (157-221) ve nifedipin+indometazin için 205 gün (128-256) izlendi. Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile indometazin arasında ($p=0,003$) ve nifedipin ile nifedipin+indometazin arasında ($p=0,003$) anlamlı farklılık saptandı.

Tablo-4: Tokolitik gruplara göre başvuru zamanları, muayene bulguları.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin	p değeri ^c
Kontraksiyonun olduğu gün	231 (171-257) ^x	184,5 (156-219) ^y	191,5 (126-236) ^z	<0,001
Yatışta gebelik günü	234 (174-262) ^α	204 (156-259)	210 (126-259) ^β	<0,001
Taburculukta gebelik günü	236 (190-255) ^Ω	182 (157-221) ^π	205 (128-256) ^Σ	<0,001
Başvurudaki cx boyu, mm	30,0 (5-50)	35,5 (12-51)	27 (5-50)	0,071
Başvuruda VT, cm	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0,233

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

c: Kruskal Wallis testi.

(x-y: p=0,001; x-z: p<0,001; α-β: p<0,001; Ω-π: p=0,003; Ω-Σ: p=0,003)

Başvuruda hastaların %59,7'sinde vajinal tuşede dilatasyon tespit edilmedi ancak bu hastalar tedavi başlamak için kontraksiyon sıklığı kriterini karşılayan hastalardı (Tablo-5). Dilatasyon tespit edilen hastaların %54'ünde 1 cm, %14,8'inde 2 cm, %21,6'sinde 3 cm ve %9,6'sında 4 cm dilatason mevcuttu (Tablo-6).

Tablo-5: Başvuruda vajinal dilatasyon oranları.

	Hasta sayısı, (%)
Dilatasyon yok	110 (%59,7)
Dilatasyon var	74 (%40,3)

Veriler n% olarak ifade edildi.

Başvurudaki servikal uzunluk ile kullanılan tokolitik ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,071$). Hastaların başvurudaki dilatasyonu ile tokolitik protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,233$) (Tablo-6).

Tablo-6: Başvuruda vajinal dilatasyon değerleri (cm).

Dilatasyon (cm)	Hasta Sayısı, (%)
1	40 (%54)
2	11 (%14,8)
3	16 (%21,6)
4	7 (%9,6)

Veriler n% olarak ifade edildi.

Başvuruda dilatasyon ile kullanılan tokolitik ajan seçimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1,564$) (Tablo-7).

Tablo-7: Tokolitik gruplara göre vajinal dilatasyon oranları.

	Nifedipin, n=67	İndometazi n, n=6	Nifedipin + İndometazin, n=22	p değeri ^b
Yatışta Dilatasyon Var	34 (%65,4)	2 (%3,8)	12 (%23,1)	0,688
Yok	31 (%67,4)	4 (%8,7)	10 (%21,7)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Tablo-8’de tokolitik gruplara göre ilaç başlama ve bırakma günleri ile ilaç kullanım süreleri medyan değerleri gösterilmektedir. Gruplar arasında ilaç başlama günü medyan değerleri nifedipin için 231 gün (171-257), indometazin için 190 gün (103-219), nifedipin+indometazin için 186 gün (106-212) tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile indometazin arasında ($p<0,001$) ve nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı. İlaç bırakma günü ve tokolitikler analiz edildiğinde nifedipin için medyan ilaç bırakma günü 242 gün (178-258), indometazin için 224 gün (116-227) ve nifedipin+indometazin için 227 gün (178-255) tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0,001$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile indometazin arasında ($p=0,001$) ve nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı. Tokolitik ajanları kullanma süresinin nifedipin için medyan 8 gün (1-73), indometazin için 34 gün (5-112), nifedipin+indometazin için 32 gün (2-113) olduğu izlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile indometazin arasında ($p=0,019$) ve nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları

arasında ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı. Diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo-8).

Tablo-8: Tokolitik gruplara göre ilaç başlama ve bırakma günleri ile ilaç kullanım süreleri medyan değerleri.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin	p değeri ^c
İlaç başlama günü	231 (171-257) ^x	190 (103-219) ^y	186 (106-212) ^z	<0,001
İlaç bırakma günü	242 (178-258) ^a	224 (116-227) ^b	227 (178-255) ^y	<0,001
Kullanma süresi (gün)	8 (1-73) ^a	34 (5-112) ^π	32 (2-113) ^z	<0,001

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

c: Kruskal Wallis testi.

(x-y: $p<0,001$; x-z: $p<0,001$; α-β: $p=0,001$; α-γ: $p<0,001$; Ω-π: $p=0,019$; Ω-Σ: $p<0,001$)

İlaç bırakma nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-9).

Tablo-9: Tokolitik gruplara göre ilaç bırakma nedenleri.

	Nifedipin, n=67	İndometazin, n=6	Nifedipin + İndometazin, n=22	p değeri ^b
Tedavi tamamlama	35 (%52,2)	5 (%83,3)	9 (%40,9)	0,148
Doğum	30 (%44,8)	1 (%16,7)	11 (%17,3)	
Alerji	2 (%3)	-	-	
Yanıtsız	-	-	2 (%9,1)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Kullanılan tokolitik grupları ve yan etki profilleri değerlendirildiğinde ilaçlar arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0,001$) (Tablo-10). Genel anlamlılık sonrasında alt grup analizleri ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ancak ikili karşılaştırmalarda gruplardaki birim sayısının bu anlamlılığı yansıtamamasından dolayı alt grup analizlerinde anlamlılık elde edilemedi.

Tablo-10: Tokolitik grupları ve yan etki profilleri.

	Nifedipin , n=67	Indometazin , n=6	Nifedipin+Indometazin , n=22	p değeri b
Yok	64 (%95,5)	5 (%83,3)	16 (%72,7)	0,001
Taşikardi	2 (%3)	0	0	
Baş ağrısı	1 (%1,5)	0	0	
Oligohidramnios	0	1 (%16,7)	6 (%27,3)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre gebelik haftaları Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre gebelik haftaları.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin
Başvuru-1	231(171-262)	184,5(156-219)	192(126-233)
Başvuru-2	246(200-262)	230(204-259)	218(178-246)
Başvuru-3	228(201-253)	235(218-252)	225,5(195-256)
Başvuru-4	213,5(190-237)	-	235(202-259)
Başvuru-5	-	-	223(222-224)
Başvuru-6	-	-	246(237-255)

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre serviks boyu ölçümleri Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre serviks boyu (mm).

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin
Başvuru-1	32,0 (6-50)	34,5 (22-47)	28,0 (5-50)
Başvuru-2	21,0 (5-50)	42 (12-51)	29,0 (14-50)
Başvuru-3	30,0 (10-35)	40,5 (31-50)	29,0 (17-40)
Başvuru-4	22,0 (11-33)	-	19,5 (17-30)
Başvuru-5	-	-	16,0 (12-20)
Başvuru-6	-	-	20

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

Çalışmaya katılan ve tokolitik tedavi alan hastalardan %29,7’si 259 gün ve üzerinde (≥ 37 hafta), %70,3’ü hasta 259. gebelik gününden önce (<37 hafta) doğum yaptı (Tablo-13).

Tablo 13: 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum oranları.

	Hasta sayısı, n=101 (%)
<259 gün (37 hafta)	71 (%70,3)
≥ 259 gün (37 hafta)	30 (%29,7)

Veriler n% olarak ifade edildi.

Kullanılan tokolitik ilaçlara göre <48 saat ve ≥ 48 saat doğumlar açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,521$) (Tablo-14).

Tablo-14: Tokolitik gruplar ve 48 saat içinde doğum ilişkisi.

	<48 saat	≥48 saat	p değeri ^b
Nifedipin	29 (%43,3)	38 (%56,7)	0,394
Indometazin	1 (%16,7)	5 (%83,3)	
Nifedipin+ Indometazin	7 (%31,9)	15 (%68,1)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Yatış tanılarına göre hastalar arasında <259 gün (37 hafta) ve ≥259 gün (37 hafta) doğumlar açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,649) (Tablo-15).

Tablo 15: Yatış tanısı ve 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum oranları

	<259 gün (37 hafta)	≥259 gün (37 hafta)	p değeri ^b
EDT	63 (%69,3)	28 (%30,7)	0,852
EDT+ Servikal Yetmezlik	6 (%85,7)	1 (%14,3)	
EDT + EMR	2 (%66,7)	1 (%33,3)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Yatış tanısına göre <48 saat ve ≥48 saat doğumlar açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,799) (Tablo-16).

Tablo-16: Yatış tanısı ve 48 saat içinde doğum ilişkisi.

	<48 saat	≥48 saat	p değeri ^b
EDT	37 (%40,7)	54 (%59,3)	0,868
EDT+ Servikal Yetmezlik	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
EDT + EMR	1 (%33,3)	2 (%66,7)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Kullanılan tokolitik ilaçlara göre <259 gün ve ≥259 gün doğumlar açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,372) (Tablo 17).

Tablo-17: Tokolitik gruplar ve 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum ilişkisi.

	<259 gün (37 hafta)	≥259 gün (37 hafta)	p değeri ^b
Nifedipin	45 (%67,2)	22 (%32,8)	0,089
Indometazin	3 (%50)	3 (%50)	
Nifedipin+ Indometazin	19 (%86,4)	3 (%13,6)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

168-195 gün (24-27⁶ hafta), 196-223 gün (28-21⁶ hafta), 224-237 gün (32-33⁶ hafta), 238-258 gün (34-36⁶ hafta) ve ≥259 gün (≥37 hafta) doğum oranları, tokolitik protokollere göre karşılaştırıldığında tokolitik grupları ve doğum haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,022) (Tablo 18).

Genel anlamlılık sonrasında alt grup analizler ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ancak ikili karşılaştırmalarda gruptaki birim sayısının bu anlamlılığı yansıtamamasından dolayı alt grup analizlerinde anlamlılık elde edilemedi.



Tablo-18: Tokolitik gruplar ve doğumdaki gestasyonel yaş ilişkisi.

	168-195 gün (24-27,6 hafta)	196-223 gün (28-31,6 hafta)	224-237 gün (32-33,6 hafta)	238-258 gün (34-36,6 hafta)	≥259 gün (≥37 hafta)	p değeri ^b
Nifedipin	1 (%1,7)	7 (%10,4)	5 (%7,4)	32 (%47,7)	22 (%32,8)	0,022
Indometazin	0	1 (%16,7)	2 (%33,3)	0	3 (%50)	
Nifedipin+ Indometazin	1 (%4,8)	2 (%9,0)	6 (%27,2)	10 (%45,4)	3 (%13,6)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Doğuma kadar kazanılan süre ve kullanılan tokolitik rejimler karşılaştırıldığında nifedipin ile doğuma kadar kazanılan süre 21 gün (0-108), indometazin ile 67 gün (7- 86), nifedipin+indometazin ile 43 gün (1-133) olarak tespit edildi ve kazanılan süre bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,012$). Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo-19).

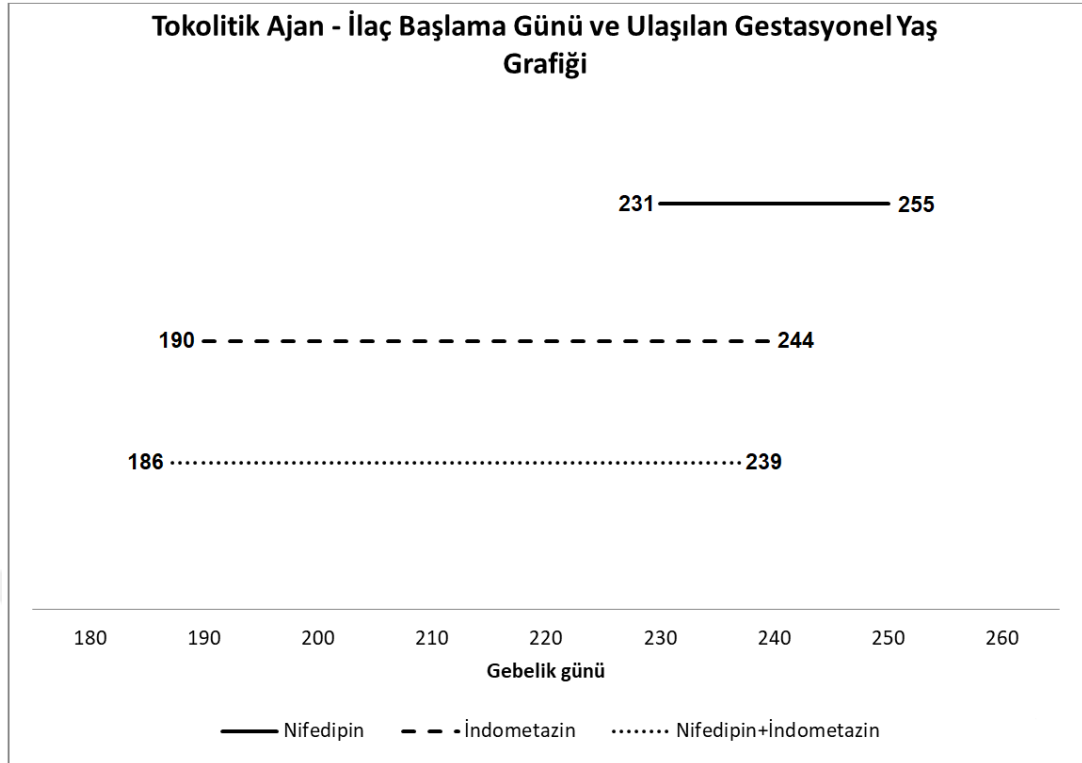
Tablo-19: Tokolitik protokoller ve doğuma kadar kazanılan süre ilişkisi.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin	p değeri
Kazanılan süre (gün)	21 (0-108) ^x	67 (7-86)	43 (1-133) ^y	0,012^c

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

c: Kruskal Wallis testi

(x-y: $p=0,026$)



Grafik-6: Tokolitik protokole göre ilaç başlama zamanından doğuma kadar kazanılan süre grafiği.

Tokolitik ajanlara göre perinatal sonuçlar Tablo-20’de gösterilmektedir. Ulaşılan gestasyonel yaş ile kullanılan tokolitik ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Nifedipin için doğumdaki gestasyonel yaş 255 gün (177-280), indometazin için 244,5 gün (204- 260), nifedipin+indometazin için ise 239,5 gün (192- 273) olarak tespit edildi. Farkı meydana getiren grup ya da grupları belirlemek amacı ile yapılan alt grup analizlerinde nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Doğum tartısı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ya da YDYBÜ ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (hepsi için $p>0,05$).

Tablo-20: Tokolitik ajanlara göre perinatal sonuçlar.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin	p değeri
Doğumdaki gestasyonel yaş	255 (177-280) ^x	244,5 (204-260)	239,5 (192-273) ^y	0,026^c
Doğum tartısı (g)	2745 (815-4750)	2217 (1380-3344)	2410 (915-3710)	0,100 ^a
APGAR skoru, Dakika 1 Dakika 5	8 (2-10) 9 (5-10)	7 (2-9) 8 (6-10)	8 (3-9) 8 (7-10)	0,435 ^c 0,179 ^c
YBÜ ihtiyacı, Var Yok	30 (%44,8) 37 (%55,2)	3 (%50,0) 3 (%50,0)	15 (%68,2) 7 (%31,8)	0,153 ^b

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edildi.

a: Anova testi, b: Fisher Freeman Halton testi. c: Kruskal Wallis testi.

(x-y: p=0,026)

Betametazon tek kür uygulanan hasta oranı %76,2, ikinci kür uygulanan hasta oranı %3,9, NPMgSO₄ uygulanan hasta oranı %23,8 olarak izlendi (Tablo-21). Tek kür betametazon için medyan uygulama günü 220,5±23,9 gün, İkinci kür betametazon için uygulama günü medyan 221,3±14,2 gündü.

Tablo-21: Betametazon ve NPMgSO₄ uygulama oranları.

	Hasta sayısı
Tek kür betametazon	
Var	77 (%76,2)
Yok	24 (%23,8)
İkinci kür betametazon	
Var	4 (%3,9)
Yok	97 (%97,1)
Nöroprotektif MgSO ₄	
Var	23 (%22,8)
Yok	78 (%77,2)

Veriler n% olarak ifade edildi.

259 gün (37 hafta) altında ya da üstünde doğmanın YDYBÜ ihtiyacı ile ilişkisi mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo-22).

Tablo-22: Doğum haftasına göre YDYBÜ ihtiyacı.

	YDYBÜ ihtiyacı yok	YDYBÜ ihtiyacı var	p değeri ^f
<259 gün (37 hafta)	24 (%33,9)	47 (%66,1)	<0,001
≥259 gün (37 hafta)	24 (%80)	6 (%20)	

Veriler n% olarak ifade edildi.

f: Ki-kare testi.

Kullanılan tokolitik protokolü ile doğumun başlangıcı, doğum endikasyonu ve doğum şekli karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,552$; $p=0,191$, $p=0,747$ sırasıyla) (Tablo-23).

Tablo-23: Tokolitik gruplara göre doğumun başlangıcı, doğum endikasyonu ve doğum şekli.

	Nifedipin	Indometazin	Nifedipin + Indometazin	p değeri ^b
Doğumun başlangıcı, Spontan İndüksiyon	63 (%94) 4 (%6)	5 (%83,3) 1 (%16,7)	21 (%95,5) 1 (%4,5)	0,552
Doğum endikasyonu, PTD PEMR Term	42 (%62,7) 3 (%4,5) 22 (%23,8)	3 (%50) 0 3 (%50)	19 (%86,4) 0 3 (%13,6)	0,191
Doğum Şekli, VD Acil C/S Planlı C/S	23 (%34,3) 39 (%58,2) 5 (%7,5)	3 (%50) 3 (%50) 0	8 (%36,4) 14 (%63,6) 0	0,747

Veriler n% olarak ifade edildi.

b: Fisher Freeman Halton testi.

Çalışmaya toplam 11 ikiz gebelik dahil edildi. Bu hastalardan 6'sı nifedipin, 3 hasta nifedipin+indometazin, 1 hasta indometazin ve 1 hasta ritodrin grubunda takip edildi. Nifedipin ile takip edilen gebelerin medyan başvuru günü 210 gün (168-250); nifedipin+indometazin grubunda medyan başvuru günü 218,5 gündü (195-244); indometazin grubundaki hasta 156. gebelik gününde ve ritodrin grubundaki hasta 227. gebelik gününde başvurmuştu. Nifedipin grubunda kazanılan süre medyan 12 gün (1-57), nifedipin+indometazin grubunda 17 gündü (4-29); indometazin ile takip edilen hasta 65 gün, ritodrin ile takip edilen hasta ise doğuma kadar toplam 32 gün kazandı. Doğumda medyan gestasyonel yaş nifedipin grubu için 233,5 gün (210-256); nifedipin+indometazin grubu için 224 gün (217-246); indometazin için 221 gün, ritodrin için ise 259 gün tespit edildi. İkiz gebelikler için veri

sayılarının yetersiz olması nedeniyle subgrup olarak istatistiksel analize dahil edilmemiştir.



TARTIŞMA

Preterm doğum ve komplikasyonları konjenital anomalisi olmayan fetüsün geleceğini belirleyen en önemli risk faktörüdür. 2018 yılında dünya genelinde 5 yaşından küçük çocuklarda önde gelen ölüm nedeniydi ve bu yaklaşık olarak bir milyon önlenebilir ölüm nedeni demektir (44). Yenidoğan dönemindeki bakım olanaklarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prognozunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, preterm doğum insidansı artmaya devam etmektedir (28). Preterm doğum için yüksek riskli grubu belirleyerek, preterm doğumları ve komplikasyonları önlemek bir halk sağlığı sorunudur ve obstetrimin en önemli konularından biridir. Preterm eylemde primer medikal yönetimin ana basamağı tokolitik ilaçlardır. Birinci basamak, uterin kontraksiyonlarını durdurmak; ikinci basamak ise idame tedaviyi sağlayarak gebeliği fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacı ile en az 48 saat uzatmak ve hastanın yenidoğan YDBÜ olan bir merkeze sevk için zaman kazanmak ya da daha iyi olasılıkla gebeliği terme ulaştırmaktır. İdame tokoliz, primer tokoliz ile kontraksiyonlar geriledikten ve preterm doğum epizodu durdurulduktan sonra verilen tokolitik tedavi olarak tanımlanır. Bazı hastalarda preterm doğum riski devam ettiğinden idame tokolizin esas amacı tekrarlayan erken doğum eylemini önlemektir. 34-36 gebelik haftalarına kadar idame tokolitik tedavi kullanılmıştır fakat idame tokolitik tedavinin etkinliği hâlen tartışmalıdır (377).

Tokolitik ilaçlar 60 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Çoğu tokolitik ajan ya yeterince çalışılmamıştır ya da PTD'yi önlemede etkili olduğu gösterilmemiştir (377). Preterm doğum için tokolitik tedavi protokollerinin ve kombine tedavilerin birbirlerine üstünlüğü konusunda yeterli çalışma mevcut değildir. Çalışmamız mortalitesi ve morbiditesi yüksek, gerçek teşhisi zor bir antite olan preterm doğumda tedavi protokollerinin doğumun geciktirilmesine olan katkılarını kıyaslamayı, etkin tedavi seçeneklerini bulmayı ve tedavi

başlanan hastaların 37 hafta ve üzerinde doğum yapma oranlarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Preterm doğumun sosyodemografik risk faktörleri içerisinde anne yaşı önemli bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. 1980'li yıllarda PTD öngörüsü için geliştirilen skarlama sistemlerinde anne yaşı da bir faktör olarak dahil edilmişti. Creasy skarlama sisteminde anne yaşının 20'den küçük, 40'tan büyük olması 2 puan, anne yaşının 18'den küçük olması 4 puan ile skarlantılmaktaydı (288). Pek çok çalışma maternal yaşın uç noktalarında PTD oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu işaret etmektedir (378-380). 165195 doğumun analiz edildiği 2017 tarihli Kanada merkezli bir çalışmada (65) karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile ileri anne yaşının (40 yaş ve üzeri), erken doğum riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulunmuştur. En düşük prematürite riski 30-34 yaş arası annelerde bulunmuş ve erken doğum çoğunlukla genç kadınlarda (20-24 yaş) spontan olurken, 40 yaş üstü kadınlarda daha sık iatrojenik kökenli olduğu belirlenmiştir. 2007-2012 yılları arasında California'da yaklaşık 3 milyon canlı doğumu değerlendiren bir çalışmada (381) genç baba yaşı (<20) ve ileri anne yaşının erken doğum için en yüksek riski taşıdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda erken doğum tehdidi tanısıyla yatırılıp takip edilen olgular arasında <37 hf ve ≥37 haftada doğum yapanlarla yapmayanlar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine 48 saat içinde doğuranların ortalama yaş değeri 30,6±5,6 ve ≥48 saatte doğum yapanların ortalama yaş değeri 28,8±5 izlendi ve yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza EDT tanısı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen 101 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 101 olgunun tümünün EDT tanısı mevcuttu. Hastalardan 7'sinin servikal yetmezliği vardı bu nedenle hastalara 15-20. gebelik haftaları arasında serklaj uygulanmıştı. 3 hastanın EDT+EMR tanısı mevcuttu ve hastaların 3'ünde de amnioreksis hâli vardı. Hastaların tümüne EDT tanısı ile tokolitik tedavi başlandı. Çalışmada, tokolitik grupları ve hastaların

kontraksiyon ile ilk başvurdıkları gebelik günü, yatışta gebelik günü, taburculukta gebelik günü, ilk başvuru serviks boyları, ilaç başlama ve bırakma günü ile ilaç kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. İlaç başlama günü ve kontraksiyon günü açısından anlamlı fark nifedipin ile indometazin arasında ve nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında mevcuttu. Indometazin ve indometazin+nifedipin gruplarında tedavinin nifedipin grubuna kıyasla kontraksiyon şikayeleri ile daha erken haftalarda başvuran hastalara başlandığı gözlemlendi. Bu farklılığın başlıca nedeni indometazinin 32 hafta sonrasında kullanımının fetal komplikasyonlar (örneğin, duktus arteriozus konstrüksiyonu ve oligohidramnios) ile ilişkili olmasıdır. Klinik pratikte güncel klavuzlardan SMFM klavuzunda da 32 haftanın altında preterm doğum riski olan hastalarda ilk seçenek tokolitik ajan olarak indometazin önerilmektedir (382). Dolayısı ile kliniğimizde de indometazin kullanımının 32 haftanın altında EDT ile takip ettiğimiz hastalarda öncelikli tercih edilmesi güncel bilgiler ile örtüşmektedir. 32 hafta öncesinde kontraksiyon ile başvuran hastaların başvuru günleri de benzer olarak indometazin kullanan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Benzer şekilde indometazin kullanımı 32. haftada stoplandığından diğer tokolitiklerle karşılaştırıldığında ilaç bırakma günü bakımından da anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda ilaç kullanım süresi ve tokolitik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu fark nifedipin ile indometazin arasında ve nifedipin ile nifedipin+indometazin grupları arasında belirgindi. Bunun nedeni ilaç başlama ve ilk başvuru günlerinde olduğu gibi indometazin grubunda tedaviye erken haftada başlanmış olması idi. En uzun süreli ilaç kullanımı indometazin ve nifedipin+indometazin grubunda gözlemlendi. İndometazin alan hastalar için yukarıda belirtildiği gibi erken haftalarda tedaviye başlanması en önemli etkendi, nifedipin+indometazin grubunda ise aynı şekilde tedaviye erken başlanması, kontraksiyonların tek başına indometazin ile gerilememesi nedeniyle tedaviye nifedipin eklenme ihtiyacı duyulması ve daha ileri haftalara kadar nifedipin ile tedavi gerekliliğinin devam etmesi kullanım süresinin uzun olmasının altında yatan temel sebeplerdi. İlaç kullanma süresi nifedipin

grubunda, indometazin ve nifedipin+indometazin grupları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha kısaydı.

Nifedipin grubundaki hastalar diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha ileri gebelik haftalarında başvurmuştu ve hastaların %44,8'inde ilacı bırakma nedeni doğumdu. Indometazin grubunda doğum nedeni ile ilacı bırakan hasta oranı %16,7, nifedipin+indometazin grubunda ise bu oran %17,3'tü. Nifedipin kullanan hastaların %32,8'i 37 hafta ve üzerinde, %47,7'si 34-36 hafta arası, %7,4'ü 32-34 hafta arası, %10,4'ü 28-32 hafta arasında ve %1,7'si 24-28 hafta aralığında doğum yaptı. İndometazin kullanan grupta ise hastaların %50'si 37 hafta ve üzerinde doğum yaparken, %33,3'ü 32-34 hafta arası, %16,7'si 28-32 hafta aralığında doğum yaptı. İlaç bırakma nedenleri ve kullanılan tokolitik tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi.

Çalışmada 2 hasta nifedipin, 1 hasta ritodrin ve 1 hasta indometazine vücutta hiperemi ve pruritusu neden olan alerjik reaksiyon gösterdi, ilaçların kesilmesi ile alerjik reaksiyonlar geriledi. Bununla birlikte magnezyum sülfat alan 3 hastada herhangi bir alerjik reaksiyon izlenmedi. Literatürde az sayıda, nifedipin ile tedavide nadir olarak eritema multiforme ve döküntü geliştiren hastalarla ilgili yayınlar mevcuttur (383-385). Ritodrin ile tedavide Japonya'dan ve Çin'den yakın tarihli toksik epidermal nekroliz bildirilen vakalar mevcuttur (386, 387). Ritodrin uygulaması sırasında deri döküntüsü ortaya çıktığında, ilacın yan etkilerinin dikkate alınması ve derhal kullanımın durdurulması zorunlu olarak belirtilmektedir. Tokolitik ilaçların kombine olarak birlikte kullanımı da advers reaksiyonların oluşumu artırabilir (388).

Çalışmamızda yan etki profilleri açısından tokolitik ajanlar değerlendirildiğinde en fazla yan etki, alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nifedipin+indometazin grubunda izlendi. Nifedipin+indometazin grubunda gözlenen tek yan etki oligohidramnios olarak tespit edildi. Nifedipin alan 67 hastadan 2'sinde taşikardi, 1 hastada baş ağrısı şikayetleri tespit edildi. Veri sayısının azlığı nedeni ile istatistiğe dahil

edilmeyen ritodrin grubundaki 3 hastadan 1 hastada taşikardi izlendi, magnezyum sülfat grubundaki 3 hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Mükerrer başvurusu olan hastaların tokolitik ajanlara göre serviks boyu ölçümleri değerlendirildiğinde indometazin grubundaki hastaların serviks boylarında artış gözlendi, nifedipin+indometazin grubundaki hastalarda 32. haftaya kadar serviks boyu stabil seyretti, kombine tedavi alan bu hastalarda 32. haftada indometazinin kesilmesinin ardından hastaların medyan serviks boylarında azalma gözlendi. Bu da literatürle uyumlu olarak indometazinin serviks boyu üzerine olumlu etkisini desteklemektedir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada (389) kısa serviksi olan 199 hastanın %80'ine indometazin başlanmış ve hastalar seri servikal uzunluk ölçümleri ile takip edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stabil serviks uzunluğuna sahip hastaların oranı indometazin grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş, kontrol grubunda serviks uzunluğu progresif olarak azalırken, indometazin grubunda servikal uzunlukta küçük oranda artış gözlenmiştir. 2017 yılında Shannon ve arkadaşlarının çalışmasında (390) 77 ikiz gebeliğe sahip hastanın %42'sine indometazin verilmiş, kontrol grubunda servikal uzunluğun artan haftayla 0,8-1,9 mm azaldığı gözlenirken, indometazin grubunda servikal uzunluğun arttığı ya da stabilize olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla erken başlangıçlı, uzun süreli indometazin tedavisi, serviksi stabilize etmek için alternatif bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir. Yakın tarihli ikizden ikize transfüzyon sendromu için fetoskopik lazer cerrahisi sonrası gebeliği uzatmada uzun süreli indometazin tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada da (391) doğumda medyan gestasyonel yaş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında indometazin grubunda anlamlı derecede (2,5 hafta) daha yüksek bulunmuş ve lazer koagülasyondan doğuma kadar geçen süre indometazin grubunda anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir. Çalışma uzun süreli indometazin kullanımının serviks uzunluğu ve fotokoagülasyon sırasında gebelik haftasından bağımsız olarak doğuma kadar geçen süreyi önemli ölçüde arttırdığını vurgulamıştır.

Çalışmamızda tokolitik ajanlara göre perinatal sonuçlar karşılaştırıldığında ulaşılan gestasyonel yaş ve kazanılan süre açısından

gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Nifedipin grubunda gestasyonel yaş 255 gün (177-280), indometazin grubunda 244,5 gün (204-260), nifedipin+indometazin grubunda 239,5 gün (192-273) olarak izlendi. İstatistiksel anlamlı fark nifedipin ile nifedipin+indometazin grubundan kaynaklandı. Nifedipin grubundaki hastalar medyan 231. gebelik gününde yani daha ileri gebelik haftalarında kontraksiyon ile başvuran hastalardı, oysa nifedipin+indometazin grubu medyan 191,5. gebelik gününde dolayısıyla erken gebelik haftalarında kontraksiyon ile başvuran ve monoterapi ile tokolizden fayda görmeyerek ikili tedavi ihtiyacı duyan hastalardı. Dolayısıyla ulaşılan gestasyonel yaşın kombine tedavi gerektiren grupta daha düşük olmasının nedeni hem başvuru haftasının erken olması hem de kombine tedavi ihtiyacı duyulmasına bağlanabilir.

Indometazin+nifedipin grubu ile nifedipin grubu arasında kazanılan süre açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Nifedipin grubunda 21 gün (0-108) kazanılırken indometazin+nifedipin grubunda 43 gün (1-133) kazanıldığı gözlemlendi. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nifedipin grubu ile indometazin grubu arasında kazanılan süre bakımından belirgin fark mevcuttu ve indometazin içeren gruplarda kazanılan süre daha fazlaydı. Tek başına indometazin ile kazanılan süre 67 gündü (7-86).

KKB'ler tokolitik ajan olarak çok popüler olsalar da endikasyon dışı kullanımdadır. Nifedipin ilk olarak 1966'da bir koroner vazodilatör olarak sentezlenmiştir (392) ve yaklaşık 20 yıldır birinci basamak tokolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar, yalnızca erken doğum eylemi ve doğumun gecikmesi açısından değil, aynı zamanda neonatal morbiditeyi iyileştirme ve istenmeyen maternal komplikasyonları azaltma açısından KKB'lerin betamimetiklere kıyasla artan faydasını göstermiştir (393). Bizim çalışmamızda 101 hastanın 67'si nifedipin almaktaydı ve ilacın doğumun geciktirilmesine olan katkısı 21 gün (0-108) olarak bulundu. Nifedipin alan hastaların %32,8'i 37 hafta ve üstünde doğurdu, %47,7'si ise 34⁰-36⁶ hafta aralığında doğum yaptı. Diğer tokolitiklerle karşılaştırıldığında 37 hafta altında ya da üstünde doğum açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Rölatif

tedavi başarısı olarak belirlediğimiz doğumun en az 48 saat geciktirildiği hasta oranı nifedipin grubunda %56,7 izlendi ve diğer gruplarla arasında anlamlı fark mevcut değildi. Nifedipin grubu için medyan doğum zamanı 255 gündü (177-280) (36,3 hafta). Literatürde nifedipinin doğumun geciktirilmesine olan katkısını değerlendiren çalışmalardan 2013 tarihli APOSTEL II çalışmasında (394) randomize olarak belirlenen 26-32 hafta arası gebeliğe sahip 48 saat tokolizi ve betametazon tedavisini tamamlamış 201 kadın tokoliz için nifedipin (80 mg/gün), 205 kadın ise plasebo grubuna dahil edilmiştir. Nifedipinin doğumun geciktirilmesine olan katkısı 30 gün (7-56) olarak belirtilmiştir. Hastaların ≥ 37 haftada doğum yapma oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %31,8 bulunmuştur. 2014 yılında Yeni Zelanda'da yapılan ve tokolize 36+6 gebelik haftasına kadar devam edilen bir başka çalışmada 24⁰-33⁶ gebelik haftası arasında 29 hasta nifedipin, 31 hasta plasebo grubunda takip edilmiştir (395). Nifedipin alan hastalarda gebeliğin ortalama uzama süresi 46,8 $\pm$ 33,3 gün olarak belirtilmiştir. 37 hafta üzerinde doğum oranı %58,6 olarak belirtilmiştir. Medyan doğum haftası bizim çalışmamıza benzer şekilde 36,1 hafta bulunmuştur. 2018 yılında Aggarwall ve arkadaşlarının çalışmasında nifedipin ile idame tokoliz verilen hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde gebelikte 20 gün uzama elde edilmiş ve ortalama gebelik süresi 34+4 hafta olarak tespit edilmiştir (396). Ara ve arkadaşlarının (397) 2008 yılında yaptıkları çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, nifedipin kullanan hastaların %77,8'inin doğumu 48 saat ve üzerinde geciktirilmiştir (plasebo grubunda %11,4). Kashanian ve arkadaşları preterm doğum tanısı ile 26-34 gebelik haftaları arasında 80 kadından 40 hastayı nifedipin, 40 hastayı atosiban grubunda takip ettikleri çalışmalarında Ara ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde nifedipin grubundaki hastaların %75'inin doğumunun 48 saat ve üzerinde geciktirildiğini bildirmiştir (398). Atosiban ve nifedipin arasında doğumu 48 saat ya da 7 gün geciktirme bakımından anlamlı istatistiksel fark bulmamışlardır. Yakın tarihli erken doğum tehdidi tanılı 206 hastanın yarı yarıya nifedipin ve plasebo gruplarına randomize edildiği bir diğer çalışmada nifedipinin hastaların %77,6'sında doğumu 48 saat geciktirdiği tespit edilmiştir (399). Bizim çalışmamıza benzer olarak nifedipinin doğumun

geciktirilmesine olan katkısı 26 gün olarak bildirilmiş ve ortalama gebelik haftası 37,2 hafta olarak raporlanmıştır. Salim ve arkadaşları, 24-33 hafta arasında preterm doğum yapan 145 kadına nifedipin veya atosiban tedavisi verdikleri çalışmalarında doğum eylemini geciktirmede iki tokolitik ajan arasında anlamlı fark bulamamışlardır (400). Nifedipin ile tokolizde doğumun 48 saat geciktirildiği hasta oranı, oranın %75-77 arasında belirtildiği diğer çalışmalardan farklı ve bizim çalışmamıza yakın olarak %48 olarak raporlanmıştır. Ortalama doğum yaşı bizim çalışmamıza benzer şekilde $36,4 \pm 2,8$ olarak bulunmuştur.

Beta-mimetikler, 1960'larda tokolizde potansiyel kullanım için incelenen ilk ilaçlar arasındaydı. Preterm doğum tehditi nedeniyle ritodrin tedavisi sonrası preterm doğum oranları ve neonatal komplikasyonların daha düşük olduğunu bildiren randomize çalışmalar olmakla birlikte intravenöz ritodrinin doğumu 24-48 saat süre geciktirmesi dışında ilave faydası gösterilemeyen randomize çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda beta-mimetik bir ajan olan ritodrin ile takip edilen 3 hastamız mevcuttu. Hasta sayısının az olmasının temel sebebi ilaç temininde yaşanan sorunlardır. ABD'de β -mimetik ilaçlardan, ritodrin ve terbutalin obstetride kullanılmakla birlikte, sadece ritodrin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından preterm doğum için onaylanmış fakat 2003 yılında ABD pazarından gönüllü olarak geri çekilmiştir. Avrupa'da ve Uzak Doğu'da sık tercih edilen bir tokolitik ajan olan ritodrin ülkemizde IV formu ile bulunmaktadır. Çalışmamızda doğumun geciktirilmesine olan katkısı 32 gün (24-44), ulaşılan gestasyonel yaş 226 gün (203- 259) olarak hesaplandı fakat istatistiksel analize dahil edilmedi. Ritodrin alan 3 hastadan biri 37 hafta üzerinde doğum yaptı. Bir hastanın 15. Haftada serklaj öyküsü mevcuttu ve 32. haftada eyleme girdi. Bir hastada da 28+5. haftada PEMR gelişti ve takiben ikinci kür betametazon uygulamasının ardından 29. haftada doğumu gerçekleştirdi. 2009 yılında yapılan bir meta-analizde plaseboyla karşılaştırıldığında beta-mimetiklerin doğumu 48 saat içinde önemli ölçüde azalttığını bulmuştur, bununla birlikte 37. Gebelik haftasından önce doğum oranında anlamlı azalma bulunmamıştır (401). Çalışma neonatal sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulmamıştır. 28-35 hafta arası 80 hastanın dahil edildiği nifedipin ve

ritodrinin karşılaştırıldığı Cararach ve arkadaşlarının çalışmasında ritodrin için doğumda ortalama gestasyonel hafta 36,1; nifedipin için 36,2 bulunmuş, gebeliğin uzamasına olan katkıları bizim çalışmamıza benzer olarak ritodrin için ortalama 28 gün, nifedipin için ortalama 29,4 gün olarak bildirilmiştir (402). Tek başına intravenöz ritodrinin, IV ritodrin ve diğer tokolitik ajanların kombinasyon tedavileri ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde ritodrin ile kombinasyon tedavileri, tek başına ritodrin ile karşılaştırıldığında, etkinlik veya yan etkiler açısından önemli farklılıklar göstermemiştir (367).

COX inhibitörleri de KKB'lerle yakın tarihlerde, ilk olarak 1970'lerde vazooaktif ajan olarak kullanılmaya başlandı. Bizim çalışmamızda EDT nedenli başvuran 6 hasta yalnızca indometazin, 22 hasta ise nifedipin+indometazin ile kombine tedavi grubundaydı. Indometazinin doğumun geciktirilmesine olan katkısı 67 gündü (7-86) ve indometazin alan hastaların %50'si 37 hafta ve üzerinde doğum yaptı. İndometazin grubunda doğumun 48 saat ve üzerinde geciktirildiği hasta oranı %83,3; medyan doğum zamanı indometazin için 244,5 gün (204-260) (34,6 hf) bulundu. Kurki ve arkadaşları betamimetiklerle indometazini karşılaştırdıkları çalışmalarında doğumu sırasıyla 24,48 ve 72 saat geciktirmede indometazini %100, %96 ve %90 etkili bulurken, betamimetikleri sırasıyla %100, %76 ve %73 etkili bulmuşlardır ve indometazin doğumu 48 saat önlemede anlamlı olarak daha başarılı bulunmuştur (403). Indometazin alan kadınların %70'i, betamimetik alan kadınlarınsa %43'ü 37 hafta sonrasında doğum yapmıştır ve indometazin yine anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Betamimetik yan etkisi %83 oranında raporlanırken indometazinin yan etkisi %20 tespit edilmiştir. Sonuç olarak indometazin daha etkin bulunmuş ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir. Besinger ve arkadaşları (404) indometazin ve ritodrinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 22 gebeyi indometazin, 18 gebeyi ritodrin ile takip etmişler; doğuma kadar geçen süre, doğumda gebelik yaşı, doğumun 7 günden fazla geciktirilmesi açısından erken doğumu önlemede eşit derecede başarılı bulmuşlardır. Aynı çalışmada ritodrin alan gebeler beta-mimetik yan etkiler yaşarken indometazin kullanımı ile ilgili minimal hasta şikayeti rapor edilmiştir. İndometazin grubunda kazanılan süre $25,5 \pm 39,1$ ve ritodrin grubunda

27,9±44,9 tespit edilmiştir. 2011 yılında Kashanian ve arkadaşları 26-33 gebelik haftasındaki 40 gebeyi nifedipin, 39 gebeyi indometazin ile takip ettikleri çalışmalarında hiçbir hastanın 48 saat içinde doğum yapmadığını, nifedipin grubunun gestasyonel yaş ortalamasının 238,5±19,4 olduğunu, indometazin için bizim çalışmamıza benzer şekilde 246±15,4 olduğunu rapor etmişlerdir (405).

Maliyet etkinliği bazında nifedipin ve indometazin birincil seçenek tokolitik olarak önerilmektedir (406). Kliniğimizde de ilk tercih tokolitik ajanlar güncel klavuzlarla uyumlu olarak tercih edilmektedir. 58 randomize kontrollü çalışma ve 7176 hasta içeren bir meta-analizde ritodrin, KKB, MgSO₄ ve indometazinin etkinlikleri kıyaslanmıştır (328). Başarılı olarak doğumun 48 saat geciktirildiği hastalar kontrol/plasebo grubunda %53 iken, indometazin grubunda %93 olarak belirtilmiştir. Bu meta-analiz aynı zamanda tokolitik tedavi ve doğumu geciktirmek için 32. gebelik haftasından önce indometazini optimal birinci basamak ajan olarak önermiştir.

Tokolitik ilaçların kombinasyonu etkili kontraksiyonları azaltmanın bir diğer yolu olabilir. Farmakokinetik ve farmakodinamiklerindeki farklılıklar nedeniyle, iki ajan kombine edildiğinde tokolizde iyileşme beklenebilir. Son 20 yılda in vitro çalışmalar, preterm doğum eyleminde kombine tokolitik tedavinin yüksek verimliliğini doğrulamaktadır. Farklı yolların aynı anda bloke edilmesinin, her bir ilacın tek başına neden olduğundan daha iyi uterin relaksasyon sağlayabilen, additif ve hatta sinerjistik bir etki ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Buna göre, tokolitik araştırmalarda ileriye dönük bir yol olarak çoklu ajan tedavisinin kullanılması önerilmiştir. 2003 yılında Doret ve arkadaşları gebe sıçan myometriumu üzerinde yaptıkları çalışmada ritodrin ve atosibanın kombine olarak kullanılmasının miyometriyal aktiviteyi sinerjistik bir inhibisyonla engellediğini, böylece tek başına kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında aynı etkiyi elde etmek için her ilacın daha düşük konsantrasyonlarının kullanılmasına izin verebileceği sonucuna ulaşmışlardır (370). Bu durum klinik uygulamada kombine ilaç kullanımlarının doza bağlı yan etkileri ve maliyeti azaltacağına ve tokolitik tedavinin etkinliğinin

iyileştirilebileceğine işaret etmektedir. Kuc ve arkadaşları da 2011 tarihli erken doğum ve miad doğum yapan insan myometriumları üzerinde yaptıkları çalışmalarında atosiban+nifedipin kombinasyonunun insan myometriumunun kontraktilesi üzerinde additif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (372). Takiben 2016 yılından bir in vitro çalışmada nifedipin+ritodrinin de sinerjistik etkisi gösterilmiştir (373). İki ilaç kombine edildiğinde tek başına kullanıldıklarından daha düşük konsantrasyonlarda tek başına ürettikleri kontraksiyon inhibisyonundan önemli ölçüde daha fazla inhibisyon ürettikleri saptanmıştır. 2005 yılından uzun süreli intravenöz atosiban infüzyonu ile birlikte terbütalin ya da bir prostoglandin sentez inhibitörünün destekleyici olarak kullanıldığı olgu raporlarından oluşan gözlemsel bir çalışmada erken gebelik haftalarında (23-25) preterm doğum tedavisinde kombinasyon tedavileri ile ciddi yan etkiler gözlenmeksizin doğuma kadar sınırlı bir süre elde edilebilmiştir (407). 2013 yılında Al-Omari ve arkadaşları (408) klinik kullanımda preterm eylem nedeniyle takip edilen, tekil gebeliği olan 92 gebeye yaptıkları çalışmada atosiban ve nifedipin kombinasyonunun tokolitik etkinliği ve güvenliğini, tek ajan olan atosibanınki ile karşılaştırmıştır. Nifedipin ilavesinin, tek başına atosiban ile elde edilenin ötesinde klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirmedeği tespit edilmiş, ayrıca maternal yan etkilerin arttığı (%34 vs %64; $p=0,006$) ve perinatal sonuçların gruplar arasında benzer olduğu gösterilmiştir. 2014 yılında, nifedipin+salbutamol ile tek başına nifedipinin etkinliğinin karşılaştırıldığı, 24 hafta ve 35+6 hafta arasında 38 kadının tekli tokolitik grubuna, 38 kadının ise kombine tokoliz grubuna atandığı çalışmada doğumda gestasyonel hafta tekli rejim için ortalama $37,8\pm1,98$ hafta, kombine rejim içinse $36,2\pm3,26$ hafta olarak belirtilmiştir. Tekli rejimde doğuma kadar kazanılan süre $5,21\pm3,61$ hafta, kombine rejimde $6,74\pm3,13$ hafta bulunmuş ve kombinasyon rejiminde daha fazla yan etki gözlemlendiği raporlanmıştır. Nifedipin daha az yan etkiyle doğumun geciktirilmesinde kombinasyon rejimi kadar etkili bulunmuş ve tekli kullanımı önerilmiştir (409). 9 araştırmayı içeren 2014 yılından bir Cochrane metaanalizi kombine tokolitiklerin etkisine ilişkin kanıtları gözden geçirmiştir (367). Çalışmaların kalitesinin düşük olduğu bildirilmiş, bazı kombinasyonların (magnezyum sülfat+ritodrin) daha fazla yan

etkiye sahip olduğu bulunmuş ve perinatal mortalite veya ciddi neonatal morbidite açısından gruplar arasında önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir. Fakat önemli bir sınırlama olarak bu metaanalizde yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ve oksitosin antagonistleri gibi ilaçların kombinasyonları mevcut değildi. Yakın tarihli, nifedipin ve indometazin kombinasyonunun preterm uterus kontraksiyonlarını inhibe etmedeki etkinliğini karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmada 26-34 gebelik haftası arasında preterm eylem tanısı ile takip edilen 50 hasta indometazin+plasebo grubuna, 50 hasta nifedipin+plasebo, 50 hasta nifedipin+indometazin gruplarına atanmış ve indometazin grubunda %83,3 hastanın, nifedipin grubunda %86,1 hastanın ve nifedipin+indometazin grubunda %95,1 hastanın 48 saat süreyle kontraksiyon inhibisyonu sağlanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (374). Doğumda gebelik haftası kombinasyon grubunda $35,82 \pm 4,03$, nifedipin grubunda $33,87 \pm 3,05$, indometazin grubunda $33,2 \pm 3,69$ hafta tespit edilmiş ve anlamlı fark bulunmuştur. 37 hafta ve üzerinde gebelik oranı indometazin ve nifedipin gruplarında %25, nifedipin+indometazin grubunda %58,5 bulunmuştur. Literatürde bu çalışma dışında indometazin ve nifedipin ile kombinasyon tedavisini bu iki ilaçtan herhangi birinin monoterapisi ile değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışma ile indometazin ve nifedipin kombinasyonunun, bu iki ilaçtan herhangi biri ile yapılan monoterapiye kıyasla, uterus kasılmalarını inhibe etmede ve doğumu geciktirmede minimal yan etkilerle daha etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda nifedipin+indometazin grubunda kombine olarak tokolitik tedavi alan hastaların 37 hafta ve üzerinde doğum oranı Kashanian ve arkadaşlarının belirttiğinin aksine belirgin olarak daha düşük, %13,6 tespit edildi. Bizim çalışmamızda nifedipin+indometazin grubunda en yüksek oranda doğum 34-36⁶ hafta aralığında gerçekleşti ve oranı %45,4 bulundu. Doğumun 48 saat geciktirildiği hasta oranı yine literatüre göre daha düşük %68,1 bulundu. Medyan doğum zamanı Kashanian ve arkadaşlarının çalışmasında 250,6 gün bulunmuştur, bizim çalışmamızda ise 239,5 gün (192-273) (34+1 hf) tespit edildi. Bu farklılıkların nedeni çalışmamızda kombine tokolitik tedavi gerektiren hastaların ilk kontraksiyon tespit edildiği gün ve ilaç başlama günleri

incelendiğinde medyan ilk kontraksiyon zamanı 191,5 gün (126-236) ve ilaç başlama günü 186 gün (106-212) olarak izlendi. Oysa Kashanian ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç başlama günü $214 \pm 2,4$ gün olarak belirtilmiştir. Bu da 4 hafta ve üzerinde bir farka işaret etmektedir. Dolayısıyla çalışmamızdaki hasta grubu daha erken haftalarda kontraksiyon ile başvurmuş ve daha erken haftalarda tokolitik tedavi ihtiyacı duyan hastalardır. Ayrıca çalışmamızdaki hastalara kombine tedavi verilmesinin nedeni randomizasyon değil, bu hastaların monoterapi ile kontraksiyonlarının gerilememesi idi. Bu nedenlerle 37 hafta öncesi doğum oranları, 48 saatte tedavi başarısı ve medyan doğum zamanları çalışmamızda daha düşük tespit edilmiş olabilir. Çalışmamızda nifedipin+indometazin kombinasyonu ile kazanılan süre 43 gün (1-133) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatürde bu süreyi kıyaslayabileceğimiz bir çalışma mevcut değildir.

Kliniğimizde, tokoliz amacı ile $MgSO_4$ uygulanması bir diğer nadir kullanılan tokoliz metodudur. 1940'ların başlarında, magnezyum sülfatın uterin sessizliği desteklediği gösterilmiştir. Başlangıçta şiddetli dismenorenin altında yatan anormal uterin kontraksiyonları azaltmada potansiyel kullanım için çalışılan magnezyum sülfat, 1977'de tokoliz için kullanılmaya başlanmıştır. 1983 yılında, 355 hastadan oluşan bir vaka serisi, magnezyum sülfat ve tokoliz arasında doza bağımlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (410). O tarihten bu yana tokolitik olarak kullanımdadır. Magnezyum bir kalsiyum antagonistidir ve farmakolojik dozlarda verildiğinde travayı inhibe edebilir. Maternal serum magnezyum seviyeleri 5 ile 8 mg/dl olduğunda miyometriyal kontraktilete inhibe edilir. 19 randomize klinik çalışmanın bir meta-analizi (356), magnezyum sülfatın plaseboya kıyasla 48 saat içinde doğumu azaltmadığını ve 37. gebelik haftasından önce doğumda önemli bir azalma olmadığını göstermiştir. Ayrıca magnezyum sülfat neonatal morbidite veya mortalitede iyileşme göstermemiştir. Çalışmamızda tokolitik amaçlı magnezyum sülfat verilen 3 hastamız mevcuttu. Bu hastalar için tokoliz başlama günü medyan 232 gündü (215- 250). Magnezyum sülfat 1 hastada gebeliği 48 saat geciktirmiş, 2 hastada 48 saatin altında doğum gerçekleşmiştir. Magnezyum sülfat ile kazanılan süre medyan 1 gün (1-31), doğumda gestasyonel yaş medyan 251

gün (216-263) gündü fakat veri sayısı yetersizliği nedeni ile istatistiksel analize dahil edilmedi. Cox ve arkadaşları 156 kadına magnezyum sülfat veya normal salin infüzyonu vermiş, magnezyum sülfat ile tedavi edilen kadınlarda ve yenidoğanlarda plasebo verilenlere kıyasla benzer sonuçlar bildirilmiştir (411). Magnezyum sülfat ile diğer tokolitikleri karşılaştıran bir sistematik derlemede 48 saat içinde doğum açısından magnezyum sülfat ve diğer tedaviler arasında anlamlı bir fark bulunamamış, magnezyum sülfat ile diğer tokolitik ilaç sınıflarını karşılaştıran alt grup analizleri de perinatal mortalite, 48 saat içinde doğum, 37. gebelik haftasından önce doğum veya diğer sonuçlarda tedaviler (KKB, indometazin, beta-mimetikler) arasında herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir (357). Farklı tokolitiklerle ilgili 95 çalışmanın bir başka meta-analizi, magnezyum sülfatın, PTD'yi 48 saate kadar etkili bir şekilde geciktirme olasılığı açısından prostaglandin inhibitörleriyle karşılaştırılabilir olduğunu raporlamıştır (412). Bununla birlikte, bu meta-analiz, diğer tokolitiklerin (prostaglandin inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri), daha iyi neonatal sonuçlar ve daha güvenli yan etki profilleri ile daha etkili bir PTD gecikmesi sağladığını kaydetmiştir. Morales ve arkadaşları indometazin ve magnezyum sülfatın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 49 hastayı indometazin, 52 hastayı magnezyum sülfat ile takip etmişler, indometazin grubunda doğumun 48 saat ve üzerinde geciktirildiği hasta oranı %90, magnezyum sülfat grubunda bu oran %85 bulunmuştur (413). Indometazin grubunda kazanılan süre $22,9 \pm 11,5$; magnezyum sülfat grubunda ise $22,7 \pm 13,4$ raporlanmıştır. FDA, 5-7 günden fazla magnezyum sülfata maruz kalan fetüslerde düşük kalsiyum seviyeleri, kemik incilmesi ve kırıkları nedeniyle magnezyum sülfatın uzun süre kullanılması hakkında uyarıda bulunmuştur. Akut tokolizde maternal yan etkilerin ve tokolitik ajanların etkinliğinin kıyaslandığı tek merkezli randomize kontrollü bir başka çalışmada ise nifedipin, magnezyum sülfat ve indometazin tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiş, preterm eylem tedavisinde FDA onaylı tokolitik olmadığından, klinisyenlerin en az maternal ve neonatal yan etkilerle en iyi sonucu veren tokolitik tedaviyi tercih edebileceği sonucuna varılmıştır (364).

Çalışmamızda hastaların %76,2'sine tek kür betametazon, %4'üne ikinci kür betametazon uygulandı ve 32 hafta altındaki 23 hastaya nöroprotektif $MgSO_4$ verildi. Beklendiği gibi betametazon uygulanan hastaların medyan başvuru gebelik günü daha düşük olarak ortalama $228,9 \pm 22,6$ gündü. Betametazon uygulanmayan hastalar daha ileri gebelik haftalarında başvurmuştu; $238,7 \pm 26,7$ gün. Doğum haftasına göre 37 haftanın altında doğum yapan hastalarda betametazon uygulanma oranı %80,2 iken 37 hafta üstünde doğuranlarda bu oran %66,7 tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Beklendiği gibi, 37 gebelik haftasının altında doğan hastalarda 37 hafta ve üzerindekiyle karşılaştırıldığında YDYBÜ ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. 37 hafta altında YDYBÜ ihtiyacı %66,1 iken, 37 hafta ve üzerinde YDYBÜ ihtiyacı %20'ye geriledi. Çalışmamızda hiçbir tokolitik grubu arasında doğum tartısı, APGAR skoru ya da YDYBÜ ihtiyacı açısından anlamlı fark mevcut değildi. Literatürde pek çok çalışmada tokolitik ajanlar arasında neonatal sonuçlarda anlamlı farklılıktan bahsedilmemektedir. İlginç olarak, 2018 yılından nifedipin ve plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada nifedipin grubunda doğum ağırlığında 386 g'lık istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (396). APOSTEL-I çalışmasında plasebo grubunda morbidite tespit edilmezken, nifedipin grubunda %8,1 neonatal morbidite tespit edilmiştir (IUMF, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi) (414). APOSTEL-II çalışmasında ise plasebo ile nifedipin arasında perinatal sonuçlar, ortalama doğum ağırlığı, YDYBÜ'ye kabul oranı ve toplam hastaneye yatışta hiçbir fark gösterilmemiştir (394). 2012 yılından bir çalışma nifedipin ve atosiban arasında neonatal morbidite yönünden benzer sonuçlar raporlamıştır (400). 2012 yılından bir Cochrane meta-analizi indometazin, magnezyum sülfat ve nifedipin arasında neonatal morbidite açısından anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmiştir (415). Aynı meta-analizde, neonatal respiratuar distres sendromunu azaltmada hiçbir tokolitik sınıfı plasebodan önemli ölçüde üstün bulunmamış, bununla birlikte prostaglandin inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri, doğumda 48 saatlik gecikme, neonatal respiratuar distres sendromu, neonatal

mortalite ve maternal yan etkiler (tüm nedenler) açısından ilk üç ilaç sınıfında yer alma olasılığı en yüksek olan tokolitikler olarak yorumlanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki klišimizde aktif olarak kullanılan tokolitik ajanlar olan kalsiyum kanal blokerleri ve COX inhibitörlerinin doğumu 48 saat ve üzerinde geciktirme başarıları ve gebeliği 37 hafta ve üzerine uzatabilme başarıları benzerdir. Perinatal sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildir. Tokolitik grupları arasında ulaşılan gestasyonel yaş, doğum tartısı, APGAR skorları ve YDYBÜ ihtiyaçları açısından anlamlı farklılık saptamadık. Kazanılan süre açısından tokolitik grupları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında indometazin grubu ve nifedipin+indometazin grubu ile en uzun sürelerin elde edildiğini belirledik. Çalışmamız monoterapi olarak verilen tokolitik tedavilere ilaveten nifedipin+indometazinin kombine etkinliğinin incelenmesi ve nifedipin+indometazin kullanımının gebeliğin geciktirilmesine olan katkısının anlamlı bulunması açısından literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2017: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(10):1-20.
2. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(1):49-57.
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2018;52:3-12.
4. Frey HA, Klebanoff MA, editors. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
5. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):155-64.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS. *Williams obstetrics*, 24e: Mcgraw-hill New York, NY, USA; 2014.
7. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet.* 2008;371-84.
9. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):111-20.
10. Zhang X, Kramer MS. Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr.* 2009;154(3):358-62.
11. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):35-41.

12. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):367.
13. Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant-deficient respiratory distress after elective delivery at 'term'. *Acta Paediatr.* 1999;88(11):1244-8.
14. Donovan EF, Besl J, Paulson J, Rose B, Iams J. Infant death among Ohio resident infants born at 32 to 41 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):58.
15. Yang S, Platt RW, Kramer MS. Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol.* 2010;171(4):399-406.
16. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Risk of sudden infant death syndrome and week of gestation of term birth. *Pediatrics.* 2003;111:1367-71.
17. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):113-8.
18. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-12.
19. Stout MJ, Busam R, Macones GA, Tuuli MG. Spontaneous and indicated preterm birth subtypes: interobserver agreement and accuracy of classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):530.
20. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):773-82.
21. Raines DA, Cooper DB. Braxton Hicks Contractions. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
22. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1325-9

23. Chawanpaiboon S, Pimol K, Sirisomboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(7):787-91.
24. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):322-9.
25. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5).
26. Reddy U. Rossiter J. Gebelik öncesi danışmanlık, gebe bakımı ve emzirme. *John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı* Nicholas CL, Abraham NM, Edward EW Lippincott Williams and Wilkins. 1999:1-20.
27. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020;150.
28. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1).
29. Hug L, Sharrow D, You D. Levels and trends in child mortality: report 2017. *The World Bank;* 2017.
30. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3-12.
31. Osterman MJ, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. *Births: Final Data for 2020.* 2022.
32. Hamilton BE, Osterman MJ, Martin JA. *Changes in Births by Month: United States, January 2019–June 2021.* 2022.
33. Zhang J, Sun K, Zhang Y. The rising preterm birth rate in China: a cause for concern. *Lancet Glob Health.* 2021;9(9):1179-80.

34. Enstitüsü HÜNE. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. 2014;1.
35. Atasay B, Okulu E, Akin İM, Çandır O, Arsan S, Türmen T. Geç prematüre yenidoğanların erken klinik sonuçları. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010;4(1):30-5.
36. Ege E, AKIN B, Altuntuğ K, Ariöz Düzgün A, Koçoğlu D. Spontan preterm doğum sıklığı ve ilişkili faktörler. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi. 2009;6(3):197-205.
37. A. K. Preterm Eylem. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2014;5(5):106-11.
38. Organisation WH. World Health Statistics. Geneva 2013.
39. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. 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. Lancet. 2012;379(9832):2162-72.
40. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? Current opinion in obstetrics & gynecology. 2015;27(2):133.
41. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. J Epidemiol Community Health. 2015;69(9):826-33.
42. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018;67(1):1-55.
43. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. Bjog. 2006;113:17-42.
44. Levels U-I. Trends in Child Mortality: Report 2019. Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund, New York. 2019.
45. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. Semin Perinatol. 2006;30(2):81-8.

46. Ramenghi LA. Late preterm babies and the risk of neurological damage. *Acta Biomed.* 2015;86 1:36-40.
47. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445-52.
48. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261-9.
49. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128(5):399-403.
50. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74:35-49.
51. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HL. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *J Pediatr.* 2015;166(4):840-3
52. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond).* 2007;21(10):1254-60.
53. Gabbe G, Niebyl R, Simpson J. *Obstetrics-normal and problem pregnancies* 7th Ed. United Kingdom: churchill Livingstone. 2017.
54. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG, editors. *Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions.* *Seminars in perinatology*; 2010: Elsevier.
55. Bérard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):329-34.
56. Singer LT, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J. Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *Jama.* 1999;281(9):799-805.
57. Korvenranta E, Lehtonen L, Rautava L, Häkkinen U, Andersson S, Gissler M, et al. Impact of very preterm birth on health care costs at five years of age. *Pediatrics.* 2010;125(5):1109-14.

58. Petrou S, Abangma G, Johnson S, Wolke D, Marlow N. Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study. *Value Health*. 2009;12(8):1124-34.
59. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):374.
60. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
61. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):134-40.
62. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, Jr., et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One*. 2016;11(9):0162506.
63. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):727-33.
64. National Center for Health Statistics, final natality data 2022 [Available from: www.marchofdimes.org/peristats. .
65. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):0191002.
66. Lawlor DA, Mortensen L, Nybo Andersen A-M. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. *International journal of epidemiology*. 2011;40(5):1205-14.
67. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-

based study on first births in Finland in 2005–2014. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(12):1368-75.

68. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Science translational medicine*. 2014;6(262).

69. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS, Births KSGoDoPL. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(10):1134-46.

70. Manuck TA, editor *Racial and ethnic differences in preterm birth: a complex, multifactorial problem*. *Seminars in perinatology*; 2017: Elsevier.

71. Johansson S, Villamor E, Altman M, Bonamy AK, Granath F, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *Bmj*. 2014;349.

72. Martí-Carvajal A, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G, Muñoz-Navarro S, Luco M, Martí-Peña A, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 2004;54(1):45-9.

73. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvåle G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(5):402-8.

74. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM, Jr. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2004;160(9):886-92.

75. Klebanoff MA, Harper M, Lai Y, Thorp J, Jr., Sorokin Y, Varner MW, et al. Fish consumption, erythrocyte fatty acids, and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1071-7.

76. Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, Massawe S, Nystrom L. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J*. 2009;99(2):98-102.

77. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *Jama*. 1986;255(1):82-4.

78. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(4):1051-5.
79. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):17-23.
80. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):109.
81. Huizink AC. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:45-52.
82. Woods JR, Jr., Plessinger MA, Clark KE. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *Jama*. 1987;257(7):957-61.
83. Morgan MA, Silavin SL, Randolph M, Payne GG, Jr., Sheldon RE, Fishburne JI, Jr., et al. Effect of intravenous cocaine on uterine blood flow in the gravid baboon. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(4):1021-7.
84. Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, Oltman SP, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL. Risk of preterm and early term birth by maternal drug use. *J Perinatol*. 2019;39(2):286-94.
85. Maisonneuve E. [Lifestyle recommendations for prevention of spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1231-46.
86. Vollrath ME, Sengpiel V, Landolt MA, Jacobsson B, Latal B. Is maternal trait anxiety a risk factor for late preterm and early term deliveries? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1):286.
87. Lee KW, Ching SM, Hoo FK, Ramachandran V, Chong SC, Tusimin M, et al. Prevalence and factors associated with depressive, anxiety and stress symptoms among women with gestational diabetes mellitus in tertiary care centres in Malaysia: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):367.
88. Shenassa ED, Widemann LG, Hunt CD. Antepartum Depression and Preterm Birth: Pathophysiology, Epidemiology, and Disparities due to structural racism. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(3):14.

89. García-Blanco A, Diago V, Serrano De La Cruz V, Hervás D, Cháfer-Pericás C, Vento M. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:19-24.
90. Derbent A, Turhan NÖ, Öztürk N. Erken doğum riski ve tahmini. *Yeni Tıp Dergisi*. 2009;26(139-44).
91. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature B, Assuring Healthy O. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2007, National Academy of Sciences.; 2007.
92. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(4):675-87.
93. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol*. 1997;90(1):63-7.
94. Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res*. 2000;3(2):80-2.
95. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *Bjog*. 2000;107(3):375-81.
96. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1156-67.
97. Kangatharan C, Labram S, Bhattacharya S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):221-31.
98. McKinney D, House M, Chen A, Muglia L, DeFranco E. The influence of interpregnancy interval on infant mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):316.

99. Organization WH. Report of a WHO technical consultation on birth spacing: Geneva, Switzerland 13-15 June 2005. World Health Organization; 2007.
100. Regan AK, Gissler M, Magnus MC, Håberg SE, Ball S, Malacova E, et al. Association between interpregnancy interval and adverse birth outcomes in women with a previous stillbirth: an international cohort study. *Lancet*. 2019;393(10180):1527-35.
101. Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S, Williams PL, Hacker MR, VanderWeele TJ, et al. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1661-70.
102. Miller JE. Birth intervals and perinatal health: an investigation of three hypotheses. *Fam Plann Perspect*. 1991;23(2):62-70.
103. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med*. 1999;340(8):589-94.
104. Kozuki N, Lee ACC, Silveira MF, Victora CG, Adair L, Humphrey J, et al. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(3).
105. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama*. 2006;295(15):1809-23.
106. Tanigawa K, Ikehara S, Cui M, Kawanishi Y, Kimura T, Ueda K, et al. Association between interpregnancy interval and risk of preterm birth and its modification by folate intake: the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*. 2021.
107. Harrison MS, Goldenberg RL, editors. Global burden of prematurity. *Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2016: Elsevier.
108. Kazemier B, Buijs P, Mignini L, Limpens J, De Groot C, Mol B, et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(10):1197-208.

109. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):89-100.
110. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(6):576.
111. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(5):1216-21.
112. Mercer BM, Macpherson CA, Goldenberg RL, Goepfert AR, Haugel-De Mouzon S, Varner MW, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(4):1176-84.
113. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(6):581.
114. Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koenig C, Chen W, et al. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(4):378.
115. Watson LF, Rayner JA, King J, Jolley D, Forster D, Lumley J. Modelling prior reproductive history to improve prediction of risk for very preterm birth. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(5):402-15.
116. Lemmers M, Verschoor M, Hooker A, Opmeer B, Limpens J, Huirne J, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(1):34-45.
117. Lim YK, Lek SM, Yeo SH. Obstetric care after radical abdominal trachelectomy in a patient with stage IB1 cervical cancer: A case report and a review of medical literature. *Gynecologic Oncology Reports*. 2016;17:86.
118. Poon L, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaides K. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of

spontaneous preterm delivery. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2012;119(6):692-8.

119. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2016;354.

120. Newman R, Goldenberg R, Iams J, Meis P, Mercer B, Moawad A, et al. Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(3):508.

121. Gün İ. Servikal Yetmezlik ve Servikal Serklaj. *Van Tıp Dergisi*. 2009;16(2):67-72.

122. Ertekin A. Servikal Olgunlaşma Amacı İle Uygulanan Prostaglandin E2 Tedavisinde Başarıyı Belirleyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;79(3):106-12.

123. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(2):402-12.

124. Deniz R, Baykuş Y, Kavak EÇ. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarına yaklaşım. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;6(2):130-7.

125. Parry S, Elovitz MA. Pros and cons of maternal cervical length screening to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(3):537-46.

126. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd007235.

127. Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):520-5.

128. Kuusela P, Jacobsson B, Söderlund M, Bejlum C, Almström E, Ladfors L, et al. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(6):598-607.

129. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, 3rd, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Jama*. 2001;286(11):1340-8.
130. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol*. 2009;33(5):317-24.
131. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;110:405-15.
132. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(11):1180-9.
133. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):Cd004947.
134. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007;357(5):462-9.
135. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72.
136. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 2002;346(4):250-5.
137. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):697-705.
138. O'Brien JM, DeFranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, et al. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth:

secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(6):653-9.

139. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31.

140. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):130.

141. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):967-77.

142. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551-63.

143. Lockwood CJ. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinat Med.* 2015;43(5):499-501.

144. Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, Murk W, Vatandaslar E, Buchwalder LF, et al. Abruptio-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. *Am J Pathol.* 2012;181(6):2138-48.

145. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):1996-2001.

146. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, et al. Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol.* 2005;167(5):1443-9.

147. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):935-44.
148. Szymusik I, Bartnik P, Wypych K, Kolaczowska H, Kosinska-Kaczynska K, Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. *J Perinat Med.* 2015;43(5):525-9.
149. Hosseini MS, Yaghoubipour S. Late pregnancy outcomes in women with vaginal bleeding in their first trimester. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63(5):311-5.
150. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2004;160(2):118-25.
151. Brady PC, Correia KF, Missmer SA, Hornstein MD, Barton SE. Early β -human chorionic gonadotropin trends in vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2013;100(1):116-21.
152. Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update.* 1998;4(2):177-83.
153. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2821-9.
154. Sun L, Jiang LX, Chen HZ. Obstetric outcome of vanishing twins syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(3):559-67.
155. Seong JS, Han YJ, Kim MH, Shim JY, Lee MY, Oh SY, et al. The risk of preterm birth in vanishing twin: A multicenter prospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233097.
156. Brown WR. Association of preterm birth with brain malformations. *Pediatr Res.* 2009;65(6):642-6.
157. Berger V, Moghadassi M, Gosnell K, Sparks T, Velez JG, Norton M. The risk of preterm birth in pregnancies with fetal anomalies [11Q]. *Obstetrics & Gynecology.* 2017;129(5):176.

158. Refuerzo JS. Impact of multiple births on late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):143-5.
159. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(1):1-65.
160. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):821-8.
161. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet.* 2013;381(9862):223-34.
162. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341(9):660-6.
163. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):934-8.
164. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1493-502.
165. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60:19-25.
166. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1094-9.
167. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):590-6.
168. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):597-602.

169. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38 Suppl 2:50-7.
170. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Bjog*. 2006;113(2):135-43.
171. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):135.
172. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):327-38.
173. Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol*. 1998;69(4):428-33.
174. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997;24(1):72-7.
175. Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1121-6.
176. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):958-67.
177. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):662-8.
178. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, Favre R, Bohec C, Loundou A, et al. High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):860-7.

179. Kalliala I, Eriksson T, Aro K, Hokkanen M, Lehtinen M, Gissler M, et al. Preterm birth rate after bivalent HPV vaccination: Registry-based follow-up of a randomized clinical trial. *Prev Med*. 2021;146:106473.
180. Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, Schroeder JA, Deaver J, Buekens P, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2021;128(12):1907-15.
181. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, Lambers DS, Chougnet CA, Stephenson SA, et al. Placental Infection With *Ureaplasma* species Is Associated With Histologic Chorioamnionitis and Adverse Outcomes in Moderately Preterm and Late-Preterm Infants. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1340-7.
182. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, et al. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2125308.
183. Collins S, Ramsay M, Slack MP, Campbell H, Flynn S, Litt D, et al. Risk of invasive *Haemophilus influenzae* infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *Jama*. 2014;311(11):1125-32.
184. Watson-Jones D, Chagalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis*. 2002;186(7):940-7.
185. Cunha G, Bastos LB, Freitas SF, Cavalli RC, Quintana SM. Genital mycoplasma infection and spontaneous preterm birth outcome: a prospective cohort study. *Bjog*. 2022;129(2):273-81.
186. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):51-5.
187. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(3):231-40.
188. Lee SE, Romero R, Kim EC, Yoon BH. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(3):212-7.

189. Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK, et al. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133413.
190. Schuster HJ, de Jonghe BA, Limpens J, Budding AE, Painter RC. Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100163.
191. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med*. 2019;25(6):1012-21.
192. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun*. 2019;10(1):1305.
193. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DSA, Sun CL, Costello EK, Jeganathan P, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(37):9966-71.
194. Cunningham M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(3):219-30.
195. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):Cd000262.
196. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:Cd002250.
197. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):177-90.
198. Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, et al. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic

inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):441-7.

199. Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(8):926-33.

200. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394-409.

201. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaihong P, Gotsch F, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72:458-74.

202. Kacerovsky M, Musilova I, Khatibi A, Skogstrand K, Hougaard DM, Tambor V, et al. Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):2014-9.

203. Romero R, Yoon BH, Mazar M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):805-16.

204. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokström H, Holst RM, Nikolaitchouk N, et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(5):423-31.

205. Corner GW, Allen WM. PHYSIOLOGY OF THE CORPUS LUTEUM: II. Production of a Special Uterine Reaction (Progestational Proliferation) by Extracts of the Corpus Luteum. *American Journal of Physiology.* 88:326-39.

206. Corner GW. *Hormones in human reproduction: Princeton University Press; 2015.*

207. Csapo A. Progesterone block. *Am J Anat.* 1956;98(2):273-91.
208. Caspo A. The "seesaw" theory of the regulatory mechanism of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1975;121(4):578-81.
209. Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):420-6.
210. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med.* 2007;25(1):69-79.
211. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(6):353-61.
212. Akgul Y, Holt R, Mummert M, Word A, Mahendroo M. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology.* 2012;153(7):3493-503.
213. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):314.
214. Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med.* 1998;26(6):448-57.
215. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):859-67.
216. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *Bjog.* 2003;110:46-51.
217. Bryant-Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta.* 1998;19(1):1-11.
218. Hampson V, Liu D, Billett E, Kirk S. Amniotic membrane collagen content and type distribution in women with preterm premature rupture of the membranes in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(9):1087-91.
219. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Mazar M, Edwin S, et al. A role for the 72 kDa gelatinase (MMP-2) and its inhibitor (TIMP-2) in human

parturition, premature rupture of membranes and intraamniotic infection. *J Perinat Med.* 2001;29(4):308-16.

220. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1468-76.

221. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Support for an infection-induced apoptotic pathway in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1392-7.

222. Gluckman PD, Mallard C, Boshier DP. The effect of hypothalamic lesions on the length of gestation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1464-8.

223. McDonald TJ, Nathanielsz PW. Bilateral destruction of the fetal paraventricular nuclei prolongs gestation in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):764-70.

224. Liggins GC. Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lambs. *J Endocrinol.* 1968;42(2):323-9.

225. Kendall JZ, Challis JR, Hart IC, Jones CT, Mitchell MD, Ritchie JW, et al. Steroid and prostaglandin concentrations in the plasma of pregnant ewes during infusion of adrenocorticotrophin or dexamethasone to intact or hypophysectomized fetuses. *J Endocrinol.* 1977;75(1):59-71.

226. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):194-202.

227. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):186-93.

228. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):54-9.

229. Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC, Hoyme UB, Holmes KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1984;86:213-22.
230. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract.* 1999;48(11):885-92.
231. Takeda Y, Tsuchiya I. Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. *Jap J Exper Med.* 1953;21:9-16.
232. WING ES, TROPOLI DV. The intra-uterine transmission of typhoid. *Journal of the American Medical Association.* 1930;95(6):405-6.
233. Zahl PA, Bjerknes C. Induction of decidua-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1943;54(3):329-32.
234. Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Front Immunol.* 2020;11:531543.
235. Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, Azpurua H, Bahtiyar MO, Turan S, et al. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):715-22.
236. Romero R, Nores J, Mazor M, Sepulveda W, Oyarzun E, Parra M, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *J Reprod Med.* 1993;38(7):543-8.
237. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008;3(8):3056.
238. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1086-91.

239. Romero R, Chaemsaihong P, Yeo L, Docheva N, Chaiyasit N. Fetal and Maternal Responses to Intraamniotic Infection. *Fetal and Neonatal Physiology*: Elsevier; 2017. p. 144-59.
240. Cassell GH, Davis RO, Waites KB, Brown MB, Marriott PA, Stagno S, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis*. 1983;10:294-302.
241. Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB, Jr. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenat Diagn*. 1992;12(2):111-7.
242. Carroll SG, Papaioannou S, Davies ET, Nicolaides KH. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Fetal Diagn Ther*. 1995;10(5):290-6.
243. Van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, Matthews SG, Keirse MJ, Challis JR. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta*. 1996;17(5-6):291-7.
244. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943:225-34.
245. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1392-400.
246. Romero R, Sepulveda W, Kenney JS, Archer LE, Allison AC, Sehgal PB. Interleukin 6 determination in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Ciba Found Symp*. 1992;167:205-20.
247. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1124-9.
248. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and

- Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000;342(8):534-40.
249. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med*. 2001;20:62-72.
250. Klebanoff MA, Guise JM, Carey JC. Treatment recommendations for bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1630-1.
251. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis*. 2002;152-72.
252. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF, 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1504-8.
253. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar MH, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):148-58.
254. Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du Mont J. Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2001;164(11):1567-72.
255. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2003;157(1):14-24.
256. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, Zhu RP, Jia XM, Zhang SF, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord*. 2014;159:103-10.
257. Lipkind HS, Curry AE, Huynh M, Thorpe LE, Matte T. Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):917-25.
258. Lima SAM, El Dib RP, Rodrigues MRK, Ferraz GAR, Molina AC, Neto CAP, et al. Is the risk of low birth weight or preterm labor greater when

maternal stress is experienced during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200594.

259. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009;24(1):146-53.

260. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*. 1995;1(5):460-3.

261. Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1585-91.

262. McLean M, Smith R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction*. 2001;121(4):493-501.

263. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med*. 1996;24(3):243-51.

264. Jones SA, Challis JR. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;29(3):165-8.

265. Perkins AV, Eben F, Wolfe CD, Schulte HM, Linton EA. Plasma measurements of corticotrophin-releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol*. 1993;138(1):149-57.

266. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1337-42.

267. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1063-9.

268. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the

placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1137-42.

269. Vidaeff AC, Monga M, Ramin SM, Saade G, Sangi-Haghpeykar H. Is thrombin activation predictive of subsequent preterm delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):306.

270. Lijnen HR. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. *Biochemistry (Mosc).* 2002;67(1):92-8.

271. Lam H, Hamar B, Rosen T, Schatz F, Lockwood C. Thrombin effects on endometrial stromal cell levels of matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-3 may provide a link between bleeding and rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180.

272. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(1):11-7.

273. Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1059-63.

274. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardó S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94-100.

275. Signore CC, Sood AK, Richards DS. Second-trimester vaginal bleeding: correlation of ultrasonographic findings with perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):336-40.

276. Oldenhof AD, Shynlova OP, Liu M, Langille BL, Lye SJ. Mitogen-activated protein kinases mediate stretch-induced c-fos mRNA expression in myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(5):1530-9.

277. Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):843-9.

278. Sennström MK, Brauner A, Lu Y, Granström LM, Malmström AL, Ekman GE. Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74(1):89-92.
279. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol.* 2010;23(7):1000-11.
280. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One.* 2011;6(2):e16806.
281. Bytautiene E, Romero R, Vedernikov YP, El-Zeky F, Saade GR, Garfield RE. Induction of premature labor and delivery by allergic reaction and prevention by histamine H1 receptor antagonist. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1356-61.
282. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1150-3.
283. Iams JD, Stilson R, Johnson FF, Williams RA, Rice R. Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):486-90.
284. Iams JD. What have we learned about uterine contractions and preterm birth? The HUAM Prediction Study. *Semin Perinatol.* 2003;27(3):204-11.
285. Ness A. Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):343-51.
286. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1986;67(2):238-42.
287. Holbrook RH, Jr., Laros RK, Jr., Creasy RK. Evaluation of a risk-scoring system for prediction of preterm labor. *Am J Perinatol.* 1989;6(1):62-8.
288. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):692-5.

289. Suhag A. Preterm Birth Prevention In Asymptomatic Women. *Obstetric Evidence Based Guidelines*: CRC Press; 2022:210-31.
290. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *NICHD MFMU Network. Am J Public Health.* 1998;88(2):233-8.
291. Altay M, Bayram M, Aydan B, Büyükbayrak EE, Deren Ö, Ercan F, et al. Guideline On Preterm Labor And Delivery by the Society of Specialists in Perinatology (Perinatoloji Uzmanları Derneği-PUDER), Turkey. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2020;30(3):118-30.
292. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfievic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2018;125(11):1361-9.
293. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):459-64.
294. Mancuso MS, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):259.
295. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med.* 1995;14(10):719-24.
296. Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. Presence of amniotic fluid sludge and pregnancy outcomes: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1434-43.
297. Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TEN, França MS, Rolo LC, Nomura RMY, et al. Amniotic fluid “sludge” is an independent risk factor for preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016;29(1):120-5.
298. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in

asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):706-14.

299. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):636-43.

300. Abbott D, Hezelgrave N, Seed P, Bennett P, Chandiramani M, David A, et al. PPO. 01 EQUIPP: Evaluation of Fetal Fibronectin with a novel bedside Quantitative Instrument for the Prediction of Preterm birth. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2014;99.

301. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116:393-401.

302. Amabebe E, Chapman DR, Stern VL, Stafford G, Anumba DOC. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018;126:1-10.

303. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, 3rd, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2006;107:793-7.

304. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, Spong CY, Saade G, Mercer BM, et al. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1181-6.

305. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J, Jr., Sorokin Y, Varner MW, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115:234-42.

306. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Myatt L, Leveno KJ, et al. Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):653-8.

307. O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):45-56.

308. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21(5):514-50.
309. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:9518-23.
310. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1156-60.
311. Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci.* 2011;18(1):6-19.
312. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:198.
313. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci.* 2010;17(6):532-9.
314. Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, et al. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015;213(4):520.
315. Petrini JR, Callaghan WM, Klebanoff M, Green NS, Lackritz EM, Howse JL, et al. Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):267-72.
316. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-24.

317. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379-85.
318. Norman JE, Bennett P. Preterm birth prevention-Time to PROGRESS beyond progesterone. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002391.
319. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):375.
320. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):663-71.
321. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):181-9.
322. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:350-9.
323. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):Cd004454.
324. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1190-8.
325. Hanley M, Sayres L, Reiff ES, Wood A, Grotegut CA, Kuller JA. Tocolysis: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(1):50-5.
326. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999;94:869-77.
327. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd004352.

328. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):585-94.
329. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(5):452-60.
330. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2012;345.
331. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Preterm labour and birth. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.; 2019.
332. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:217-24.
333. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):Cd001992.
334. Dutta EH, Behnia F, Harirah H, Costantine M, Saade G. Perinatal Outcomes after Short versus Prolonged Indomethacin for Tocolysis in Women with Preterm Labor. *Am J Perinatol*. 2016;33(9):844-8.
335. Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1350-3.
336. Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 1988;319(6):327-31.
337. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med*. 1984;12(1):25-9.

338. Dudley DK, Hardie MJ. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(2):181-4.
339. Niebyl JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(4):747-9.
340. Wurtzel D. Prenatal administration of indomethacin as a tocolytic agent: effect on neonatal renal function. *Obstet Gynecol.* 1990;76(4):689-92.
341. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):505.
342. Dathe K, Hultsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1347-53.
343. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):Cd002255.
344. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):959-61.
345. van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Bjog.* 2005;112(4):509-10.
346. Perry KG, Jr., Morrison JC, Rust OA, Sullivan CA, Martin RW, Naef RW, 3rd. Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1273-7.
347. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, et al. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;85(1):13-7.

348. Ozcan T, Turan C, Ekici E, Gökmen O, Doğan M, Kaleli B, et al. Ritodrine tocolysis and neonatal intraventricular-periventricular hemorrhage. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;39(1):60-2.
349. Palta M, Sadek M, Lim TS, Evans M, McGuinness G. Association of tocolytic therapy with antenatal steroid administration and infant outcomes. Newborn Lung Project. *Am J Perinatol*. 1998;15(2):87-92.
350. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:873-9.
351. Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):477-81.
352. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1184-90.
353. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd004452.
354. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1173-83.
355. Pinto Cardoso G, Houivet E, Marchand-Martin L, Kayem G, Sentilhes L, Ancel PY, et al. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182355.
356. Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):650-68.
357. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):Cd001060.

358. Martin RW, Martin JN, Jr., Pryor JA, Gaddy DK, Wiser WL, Morrison JC. Comparison of oral ritodrine and magnesium gluconate for ambulatory tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:1440-5.
359. Ridgway LE, 3rd, Muise K, Wright JW, Patterson RM, Newton ER. A prospective randomized comparison of oral terbutaline and magnesium oxide for the maintenance of tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):879-82.
360. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(5).
361. Matsuda Y, Maeda Y, Ito M, Sakamoto H, Masaoka N, Takada M, et al. Effect of magnesium sulfate treatment on neonatal bone abnormalities. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(2):82-8.
362. Wani MP, Barakzai N, Graham I. Glyceryl trinitrate vs. ritodrine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(2):165-7.
363. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):Cd002860.
364. Klauser CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8):801-6.
365. Manuck TA, Herrera CA, Korgenski EK, Jackson M, Stoddard GJ, Porter TF, et al. Tocolysis for Women With Early Spontaneous Preterm Labor and Advanced Cervical Dilation. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):954-61.
366. Klauser CK, Briery CM, Tucker AR, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, et al. Tocolysis in women with advanced preterm labor: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5):696-700.
367. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):Cd006169.

368. Gallagher LA, Gautieri RF. Influence of a combination of ritodrine and nifedipine on the isolated rat uterus. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1992;75(1):3-18.
369. Saade GR, Taskin O, Belfort MA, Erturan B, Moise Jr KJ. In vitro comparison of four tocolytic agents, alone and in combination. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(3):374-8.
370. Doret M, Mellier G, Gaucherand P, Saade GR, Benchaib M, Frutoso J, et al. The in vitro effect of dual combinations of ritodrine, nifedipine and atosiban on contractility of pregnant rat myometrium. *Bjog*. 2003;110:731-4.
371. Doret M, Mellier G, Benchaib M, Piacenza JM, Gharib C, Pasquier JC. In vitro study of tocolytic effect of rofecoxib, a specific cyclo-oxygenase 2 inhibitor. Comparison and combination with other tocolytic agents. *Bjog*. 2002;109(9):983-8.
372. Kuć P, Laudański P, Pierzyński P, Laudański T. The effect of combined tocolysis on in vitro uterine contractility in preterm labour. *Adv Med Sci*. 2011;56(1):88-94.
373. Carvajal JA, Zambrano MJ, Theodor NM, Moreno LE, Olguín TR, Vanhauwaert PS, et al. The Synergic In Vitro Tocolytic Effect of Nifedipine Plus Ritodrine on Human Myometrial Contractility. *Reprod Sci*. 2017;24(4):635-40.
374. Kashanian M, Shirvani S, Sheikhansari N, Javanmanesh F. A comparative study on the efficacy of nifedipine and indomethacin for prevention of preterm birth as monotherapy and combination therapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3215-20.
375. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):Cd000246.
376. Acosta EP, Grigsby PL, Larson KB, James AM, Long MC, Duffy LB, et al. Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intra-amniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis*. 2014;209(6):898-904.

377. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol*. 2016;33(3):229-35.
378. Lawlor DA, Mortensen L, Andersen AM. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1205-14.
379. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1113-7.
380. Wildschut HI, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth? A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:57-63.
381. Mayo JA, Lu Y, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Parental age and preterm birth: a population-based cohort of nearly 3 million California livebirths from 2007 to 2012. *J Perinatol*. 2021;41:2156-64.
382. SMFM Preterm Birth Toolkit PTL Algorithm: Society for Maternal Fetal Medicine;2016[Available from:https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/attachments/284/78fc4364395e03d4de2ac8af6ff10017.pdf?X-AmzAlgorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=02RKZKZD2RMKZXHB38R2%2F20220318%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20220318T05409Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=ee38b1cebaa0425eda19f0d8d4337a468186a830eca3b9bb8bd59976a97b6].
383. Barker SJ, Bayliff CD, McCormack D, Dilworth G. Nifedipine-Induced Erythema Multiforme. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 1996;49(3).
384. Alcalay J, David M, Sandbank M. Cutaneous reactions to nifedipine. *Dermatologica*. 1987;175:191-3.
385. Stern R, Khalsa JH. Cutaneous adverse reactions associated with calcium channel blockers. *Arch Intern Med*. 1989;149:829-32.
386. Liu WY, Zhang JR, Xu XM, Ye TY. Toxic epidermal necrolysis induced by ritodrine in pregnancy: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10:1381-7.

387. Shiba M, Kido K, Umezawa K, Higaki H, Matsumoto S, Taguchi A, et al. Erythematous and bullous rash strongly indicating toxic epidermal necrolysis associated with the use of intravenous ritodrine hydrochloride. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010;36:676-80.
388. Tocolysis for women in preterm labour Green-top Guideline No. 1b, London: RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, [EB/OL]; 2022 Available from: <https://www.rcog.org.uk>.
389. Cetin-Demirkaya B, Benziv-Gabbay R, Kopelman J, Turan S, Harman CR, Turan OM, editors. Long-Term Oral Indomethacin (LIT) Stabilizes Cervical Length, No Matter How Short, in Prolongation of Pregnancies at Risk for Preterm Delivery. *Reproductive Sciences*; 2016: Sage Publications Inc 2455 Teller Rd, Thousand Oaks, Ca 91320 Usa.
390. Shannon A, Crimmins S, Hanna D, Kopelman J, Harman C, Turan O. The Use of Long-Term Indomethacin Stabilizes Cervical Length in Twin Pregnancies [7Q]. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(5):S164-S93.
391. Mustafa H, Krispin E, Tadbiri H, Espinoza J, Shamshirsaz A, Nassr A, et al. Efficacy of long-term indomethacin therapy in prolonging pregnancy after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: a collaborative cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022;129(4):597-606.
392. Taira N. [Nifedipine: a novel vasodilator]. *Drugs*. 2006;66 Spec No1:1-3.
393. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):134.1-20.
394. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(1):41-7.
395. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L. The NIFTY study: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(3):231-6.

396. Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(2):177-84.
397. Ara I, Banu H. A prospective randomised trial of nifedipine versus placebo in preterm labour. *Bangladesh Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;23(2):61-4.
398. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91(1):10-4.
399. Songthamwat S, Na Nan C, Songthamwat M. Effectiveness of nifedipine in threatened preterm labor: a randomized trial. *Int J Womens Health*. 2018;10:317-23.
400. Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1323-31.
401. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2009;13(43):1-627.
402. Cararach V, Palacio M, Martínez S, Deulofeu P, Sánchez M, Cobo T, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(2):204-8.
403. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1991;78(6):1093-7.
404. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(4):981-6.
405. Kashanian M, Bahasadri S, Zolali B. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(3):192-5.

406. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):383.
407. Ingemarsson I. Combination therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112:89-93.
408. Al-Omari WR, Begam MA, Khan FS, Khudhair IY, Nagelkerke NJ. Single versus combination therapy in acute tocolysis: A prospective randomized controlled trial. 2013.
409. Ng QJ, Abdul Rahman MF, Lim ML, Chee JJ, Tan KH. Single versus combination tocolytic regimen in the prevention of preterm births in women: a prospective cohort study. *J Perinat Med*. 2015;43(4):423-8.
410. Elliott JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147(3):277-84.
411. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):767-72.
412. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):Cd011200.
413. Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(1):97-102.
414. Vis JY, van Baaren GJ, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Randomized comparison of nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL-I Trial). *Am J Perinatol*. 2015;32(5):451-60.
415. Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2778-81.

EKLER

Tablolar Dizini

Tablo-1: Çalışmaya katılan gebelerin ortanca yaş değeri, gravida, parite değerleri ve spontan/IVF gebelik oranları.....	93
Tablo-2: Kullanılan tokolitik protolole göre hasta yaşı, gravida ve parite değerleri, spontan/IVF gebelik oranları.....	95
Tablo-3: Yatış tanısına göre kullanılan tokolitik ajanlar.....	96
Tablo-4: Tokolitik gruplara göre başvuru zamanları, muayene bulguları.....	98
Tablo-5: Başvuruda vajinal dilatasyon oranları.....	99
Tablo-6: Başvuruda vajinal dilatasyon değerleri (cm).....	99
Tablo-7: Tokolitik gruplara göre vajinal dilatasyon oranları.....	100
Tablo-8: Tokolitik gruplara göre ilaç başlama ve bırakma günleri ile ilaç kullanım süreleri medyan değerleri.....	101
Tablo-9: Tokolitik gruplara göre ilaç bırakma nedenleri.....	102
Tablo-10: Tokolitik grupları ve yan etki profilleri.....	103
Tablo-11: Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre gebelik haftaları.....	103
Tablo 12: Tekrarlayan başvurularda kullanılan tokolitik protokole göre serviks boyu (mm).....	104
Tablo 13: 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum oranları.....	104
Tablo-14: Tokolitik gruplar ve 48 saat içinde doğum ilişkisi.....	105
Tablo 15: Yatış tanısı ve 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum oranları.....	105
Tablo-16: Yatış tanısı ve 48 saat içinde doğum ilişkisi.....	106
Tablo-17: Tokolitik gruplar ve 259 gün (37 hafta) altında ve üstünde doğum ilişkisi.....	106
Tablo-18: Tokolitik gruplar ve doğumdaki gestasyonel yaş ilişkisi.....	108
Tablo-19: Tokolitik protokoller ve doğuma kadar kazanılan süre ilişkisi.....	109
Tablo-20: Tokolitik ajanlara göre perinatal sonuçlar.....	111
Tablo-21: Betametazon ve NPMgSO ₄ uygulama oranları.....	112

Tablo-22: Doğum haftasına göre YDYBÜ ihtiyacı.....	112
Tablo-23: Tokolitik gruplara göre doğumun başlangıcı, doğum endikasyonu ve doğum şekli.....	113

Grafikler Dizini

Grafik-1: Yaşlara göre erken doğum oranları (%) (64).....	13
Grafik-2: Yaş kategorilerine göre 37 hafta öncesi erken doğum riskleri (%) (65).....	14
Grafik-3: İki doğumu olan 19025 kadının önceki erken doğumun sırasına ve gestasyonel yaşına göre sonraki erken doğum riski.....	24
Grafik-4: Tokolitik tedavi protokolü – hasta sayısı grafiği.....	94
Grafik-5: Yatış tanısına göre hasta sayıları grafiği.....	96
Grafik-6: Tokolitik protokole göre şlaç başlama zamanından doğuma kadar kazanılan süre grafiği.....	110

Şekiller Dizini

Şekil-1: Doğumda HPA mekanizması.....	19
Şekil-2: Akut ve kronik strese yanıt olarak HPA aksı.....	20
Şekil-3: Servikal olgunlaşma.....	55

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde katkılarını bir gün olsun eksik etmeyen, tüm zor zamanlarımda elimden tutup yeniden ayağa kalkmamı sağlayan, üzüntümle üzülen, mutluluğumla mutluluk duyan ve tüm geçirdiğim süreçlerden daha güçlü çıkmamın yegâne sebebi sevgili babam **Faik BAŞTÜRK** ve sevgili annem **Remziye BAŞTÜRK**'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Desteklerini bir gün olsun esirgemeyen, mesleki ve bireysel tecrübeleri ile her zaman bana ışık tutan, tezim konusunda da yardım ve desteğini hep hissettiğim çok sevgili eşim **Kazım ŞENOL**'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, meslektaş olmaktan öte iyi ve kötü günler paylaştığım çok değerli asistan arkadaşım **Dr. Ceren ÇINAR**'a,

Çalıştığım her andan keyif almamı sağlayan çok değerli ekip arkadaşlarım **Meltem ALTINAY**, **Ebru ALAN** ve **Neşe ÖZTÜRK**'e,

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, mesleki anlamda üzerimde emeği bulunan, sabırla bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen çok değerli hocalarıma sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sevgi ŞENOL
BURSA – 2022