

**T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PRETERM DOĞUM EYLEMİNDE MATERNAL SERUM
POTASYUM DÜZEYLERİNİN PRETERM
EYLEMLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ELNURA SALMANOVA
UZMANLIK TEZİ**

KONYA-2021

**T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PRETERM DOĞUM EYLEMİNDE MATERNAL SERUM POTASYUM
DÜZEYLERİNİN PRETERM
EYLEMLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ELNURE SALMANOVA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KAZIM GEZGİNÇ**

KONYA-2021

TEŞEKKÜRLER

Türkiye’de uzmanlık eğitimi alma kararı benim hayatımın en radikal kararlarından biri idi. Belki bir Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı asistan arkadaşım için bu sıradan bir başarı sayılsa da, belli bir yaşın üstünde, yeni başlangıç yapan biri olarak benim için, bu büyük bir başarıydı. Bunun için Azerbaycandaki hayatımı, düzenimi bırakıp hiç tanımadığım bir ülkeye taşındım ve bunu yaparken yalnız değildim. İki evladım ve eşim vardı. Onları da kendimle beraber bu yola dahil ettim. Zor bir yolculuğa çekirdek ailemle beraber başladım. Hiç alışık olmadığım yoğun nöbetler, aşırı iş yükü başlangıçta korkutsa da, Allah’ın bana verdiği güç ve inançla bu yolculuğuma devam ettim. Bu yolda Allah karşıma çok iyi insanlar çıkardı. Onlardan güç aldım ve bugün onların sayesinde eğitimimi tamamlıyorum. Bana manevi destek olan ve emeği geçen tüm insanlara içten samimiyetimle teşekkür ediyor ve Allah’a binlerce kez onları karşıma çıkardığı için şükrediyorum. Bu başarımı önce Allah’a sonra bilgileri ile bana eğitim veren tüm hocalarıma ve her daim yanımda olan aileme borçluyum. Bu zorlu yolculuğumda yanımda olan tüm klinik hocalarıma, Perinatoloji ve Onkoloji yandal araştırma görevlisi abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım hemşire ve ebe hanımlara, sekreter hanımlara ve personellerimize teşekkür ederim. İyi ki varsınız, iyi ki sizleri tanımışım.

Dr.Elnure Salmanova

ÖZET

PRETERM DOĞUM EYLEMİNDE MATERNAL SERUM POTASYUM DÜZEYLERİNİN PRETERM EYLEMLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ELNURE SALMANOVA
UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

Amaç: Bu çalışmada preterm doğum eyleminde maternal serum potasyum düzeylerinin preterm eylemle olan ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Preterm doğum ile maternal serum potasyum seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını ve bu ilişkinin preterm doğumun yönetimine katkısını değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamızda retrospektif olarak 2018-2020 yılları arasında hastanemizin obstetri servisine preterm eylem nedeni ile yatan hastalar ile aynı zamanda 2020 yılında hastanemizin gebe polikliniğine rutin kontrole gelen 24-36. haftalık, hiç bir yakınması olmayan gebelerin serum K⁺ seviyelerini taradık. Preterm eylemde olan gebelerin laboratuvar sonuçlarını kontrol grubu yakınması olmayan gebelerin sonuçları ile karşılaştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda preterm eylemde olan gebelerde serum K⁺ seviyelerini kontrol grubu gebelerden farklı olarak daha yüksek bulduk. Serum potasyum değerlerini referans aralığı ile kıyasladığımızda ise referans aralığından yüksek olmadığını, normal aralıkta olduğunu gözlemledik.

Sonuç: Uterusun durgunluktan erken eylem durumuna geçişinde serum K⁺ seviyelerinin rolü olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu konu ile ilgili olarak kapsamlı çalışmalar planlanabilir.

Anahtar kelimeler: Erken doğum eylemi, Maternal serum K⁺ seviyeleri, TREK-1 potasyum kanalı

ÖZET

PRETERM DOĞUM EYLEMİNDE MATERNAL SERUM POTASYUM DÜZEYLERİNİN PRETERM EYLEMLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ELNURA SALMANOVA, MD

MASTER THESIS

Objective: In this study, we aimed to retrospectively evaluate the relationship between maternal serum potassium levels and preterm labor in preterm labor. We evaluated whether there is a relationship between preterm delivery and maternal serum potassium levels and the contribution of this relationship to the management of preterm labor.

Materials and Methods: In our study, retrospectively, the patients hospitalized in the obstetric service of our hospital due to preterm labor between 2018-2020, as well as the 24-36 pregnancy outpatient clinic of our hospital for routine control in 2020. We scanned the serum K + levels of pregnant women with no complaints weekly. We compared the laboratory results of the pregnant women in preterm labor with the results of the pregnant women who had no complaints in the control group.

Results: In our study, we found higher serum K + levels in pregnant women with preterm labor, unlike the pregnant women in the control group. When we compared the serum potassium values with the reference range, we observed that it was not higher than the reference range, but within the normal range.

Conclusion: It has been reported in studies that serum K + levels have a role in the transition of the uterus from stagnation to early labor. Comprehensive studies can be planned on this subject.

Keywords: Preterm labor, maternal serum K + levels, TREK-1 potassium channel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	13
2. 1 Preterm Doğum	13
2. 2 Preterm Doğum Risk Faktörleri	14
2. 3 Preterm Doğum Öngörüsü	16
2. 4 Preterm Doğumların Önlenmesi	17
2. 4. 1 Genel Önlemler	17
2. 4. 2 Kısa Serviks Varlığında (USG'ye Dayalı) Önlemler	17
2. 4. 3 Öyküye Dayalı Önlemler	19
2. 4. 4 Servikal Açıklık Varlığında (Pelvik Muayeneye Dayalı) Önlemler	22
2. 4. 5 İkiz Gebeliklerde Önlemler	23
2. 5 Preterm Eylem Tanısı ve Yönetimi	23
2. 5. 1 Preterm Eylem Tanısı	23
2. 5. 2 Preterm Eylem Yönetimi	24
2. 6 Preterm Erken Membran Ruptürü Tanısı ve Yönetimi	28
2. 6. 1 Tanım ve Genel Bilgiler:	28
2. 6. 1. 1 PEMR – Tanı	29
2. 6. 1. 2 PEMR- Yönetim	30
2. 7 Preterm Gebeliklerde Doğum Şekli	32
3. MATERYAL-METHOD	34
3. 1. İstatiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41



TABLolar

Tablo 1: Sontan preterm doğumların patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar	14
Tablo 2: Progesteron preparatları ve dozları.....	20
Tablo 3: Preterm eylem ile başvuran gebelerde doğumun endike olduğu durumlar.....	24
Tablo 4: Tokolitik Ajanlar.....	26
Tablo 5: Antenatal Steroid uygulaması:	27
Tablo 6: Grup B Streptokok profilaksisinde kullanılacak antibiyotikler	28
Tablo 7 : PEMR de kullanılan AB Rejimleri	31
Tablo 8 : EDE ve kontrol grubu gebe kadınların serum yaş, gravida, parite, gestasyonel hafta, potasyum, kalsiyum değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	35
Tablo 9.....	36
Tablo 10.....	36

ŞEKİLLER

Şekil 1: TV USG ile servikal uzunluk ölçümü	16
Şekil 2: Servikal Pesser	19
Şekil 3: Mcdonald servikal serklaj	21
Şekil 4: Erken doğum eyleminde Potasyum düzeyi	37
Şekil 5: Erken doğum eyleminde Potasyum düzeyi	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
AB	: Antibiyotik
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
EDE	: Erken Doğum Eylemi
EDT	: Erken Doğum Tehidi
PTE	: Preterm Eylem
PTD	: Preterm Doğum
K	: Potasyum
L-M	: L-Metionin
PAMG-1	: Plasental alfa mikroglobulin-1
EMR	: Erken membran rüptürü
PEMR	: Preterm Erken membran rüptürü
IM	: İntramusküler
PO	: Peroral
SAT	: Son Adet Tarihi
NSAii	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
CA2+	: Kalsiyum
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Mg	: Miligram
Mmol/L	: Bir litre başına milli mol
CVS	: Koryonik villus örnekleme
AS	: Amniyosentez
βHCG	: Beta human kortonik gonadotropin
TV USG	: Transvajinal ultrasonografi
TGK	: Tekrarlayan gebelik kayıpları
IVF	: İn vitro fertilizasyon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
LH	: Luteinleştirici hormone
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum; yenidoğan mortalitesinin önde gelen nedenlerindedir ve antenatal dönemde hastane yatışlarının en sık sebebidir. Preterm doğum, bebek morbidite ve mortalitesinin dörtte üçünü oluşturur. Preterm doğum (az gelişmiş bir fetüsün doğumu) her yıl dünya çapında yaklaşık 13 milyon doğumu etkilemektedir (1). Prematüre doğup hayatına devam eden bebekler, büyük bir insan trajedisini oluşturup toplumlara son derece pahalıya mal olan ve dünya gelişimini etkileyen çok sayıda kronik hastalığa sahip olurlar. Gelişmiş tıbbi bakım, prematüre fetüslerin (bazıları 22-24 hafta kadar erken) hayatta kalmasını mümkün kılsada, büyük maliyetlerle hayatta kalan bebekler yaşamları boyu değişik sağlık sorunları ile yaşamalarına devam etmektedir. Prematürite, küresel sağlığı tehdit eden önemli bir problemdir. 34. gebelik haftasından önce doğan çocukların çoğu genellikle ömür boyu belli sağlık problemleri ile karşı karşıya kalırlar. PTD önlenmesi için genel olarak, tam etkili hiç bir tedavi bulunmamıştır. Erken doğumun tedavisi için yeni tedavi algoritmalarına ihtiyaç vardır. Uzun vadeli çalışmalara rağmen şu anda ABD'de preterm doğum tedavisi için FDA onaylı etkili bir ilaç yoktur. PTD için çalışmalara yararlı hiçbir hayvan modelinin olmaması da bu benzersiz insan sorununu çözmekte karşılaşılan zorluklardan biridir (2).

Prematürite ailelere dolayısı ile ülkelere ekonomik, fizyolojik ve psikolojik olarak yük olmaktadır. Perinatal bakımdaki ilerlemelere rağmen preterm doğumlar tüm dünyada artış göstermektedir. Preterm doğumu öngörebilmek, yüksek riskli grubu tesbit edebilmek için birçok yöntem denenmekte ve birçok çalışma yürütülmekte, önleyebilmek için ise farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu farmakolojik ajanların birbirine üstünlükleri karşılaştırılmakta, buna karşın bu ajanlar preterm eylemi durdurmada arzu edilen başarı oranına henüz ulaşılmamakta ve hala preterm eylemi öngörebilecek spesifik bir yöntem bulunmamaktadır. Bu da preterm doğumu bir obstetrisyen gözünde daha da önemli kılmaktadır. Preterm eylemin 4 ana nedeni ; uterin distansiyon(gerilme), maternal fetal stress, premature servikal değişiklikler ve enfeksiyonlardır. (55)

Biz bu çalışmamızda uterin distansiyonla ilgili kısımla ağırlıklı olarak ilgilendik. Gerilim(distansiyon) arttıkça uterin kas hücre membranlarındaki gerilme ile aktive olan Trek-1 kanallarının sayısı ve iş yükü artar. Bu kanallar sayesinde hücre içindeki K⁺ hücre dışına pompalanır.

Uzun süreli gerilme, miyometriyal kontraktiliteyi inhibe edebilir ve gebeliğin geç döneminde bile miyometriyal gevşemeyi sağlayarak uterusun sessizliğinin sürdürülmesini sağlar (3).

Bu kasılma inhibisyonu kısmen potasyum kanalı TREK-1 in fonksiyonel up-regulasyonundan kaynaklanmaktadır. Gebelik sırasında uterus, büyüyen fetus için yeterli alan sağlamak üzere dramatik bir şekilde hacim olarak genişler (4). Fetusun gelişimi için gerekli zamanı sağlamak, gebelik sırasında miyometriyumun uyarılabilirliğini azaltmak için miyometriyumun mekanik hareketsizliği gereklidir (5).

Miyometriyum termde uyarıldığında uyarılabilir bir duruma geçer ve doğumu kolaylaştıran en güçlü kaslardan biri haline gelir. Gebelik süresince uterus sükunetini sağlayan ve termde kasılmayı artıran mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar, gebelik sırasında uterus kasılmasının dramatik olarak azaldığını göstermiştir (6).

Gebe olmayan ve gebeliğin orta döneminde olan fare uterusunun uzun süreli gerilmesi, miyometriyal kasılmaları inhibe eder. Benzer bir şekilde, insan gebeliğinin geç evresinde uterus kontraktilitesi, preterm bir gebeliğe kıyasla azalır. Ek olarak, preterm gebe uterusunun uzun süreli gerilmesi, uterusun kasılmaları inhibe edebilir (7). Miyometriyumun doğuma yakın gerilmeye karşı duyarlı kalıp kalmayacağı belli değildir. Hücre içi kalsiyumdaki (Ca^{2+}) miktarındaki artış, özellikle voltaj bağımlı kanallar yoluyla uterus kasılmalarını tetikleyebilir. Membran hiperpolarizasyonunun ve farklı potasyum (K^{+}) kanallarının aktivasyonunun neden olduğu hücre içi Ca^{2+} değerindeki düşüş, düz kas gevşemesini sürdürür (8, 9).

Başka bir çalışmada, potasyum kanallarının uterus fonksiyonlarında hayati bir rol oynadığı ve bu kanalların bir çoğunun gebelik sırasında uterusun sessizliği sağladığı gösterilmiştir (10).

İnsan ve fare miyometriyal dokularından izole edilmiş, düz kaslarda gerilerek aktive olan tetraetil amonyuma duyarlı potasyum akımı olan TREK-1 kanalı, depolarize hücreyi daha negatif bir dinlenme potansiyeline döndürmeye yönelik katkılarıyla miyometriyal düz kas uyarılabilirliğini azaltır ve dinlenme denge potansiyeline yakın tutar (11, 12).

Term ve ikiz gebeliklerde daha yüksek TREK-1 ekspresyonu gözlenir. Preterm insan uterusunun uzun süreli gerilmesi TREK-1 ekspresyonunu artırır (7). Cinsiyet hormonu

progesteron, geç gebelikteki farelerde uterus kasılmalarını kısmen TREK-1 kanalları yoluyla azaltır (13).

Uterus kasılmalarının düzenlenmesi normal sağlıklı gebelik ve erken doğum için kritik öneme sahiptir. Hamilelik sırasında uterus, fetal boyuttaki artış ile kademeli ve orantılı olarak genişler. Term gebelikte doğumu başlatmak için, tam gelişmiş bir fetüsün uterusu germesi eşik seviyeye ulaşır. Uterus duvarının gerilmesindeki eşik artışının miyometriyal oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu artırabileceğini ve normal doğum sırasında oksitosin kaynaklı uterus kasılmalarını artırabileceğini göstermiştir (14).

Diğer alışmalar, doğuma yakın uterus gerilmesindeki eşik artışının, kasılma ile ilişkili proteinlerin up-regülasyonuna neden olduğu ve bunun da doğum indüksiyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (15, 16).

TREK-1 kanalının aktivitesinin araşidonik asit, pH, gerilme, fosforilasyon, nitrik oksit, sıcaklık gibi çok sayıda diğer faktör tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Gebelik sırasında TREK-1'i aktive eden miyosit membranındaki kısmi asitleşme, membranın hiper polarizasyonu ve uterus aktivitesinde azalma ile tutarlı olacaktır. Hamile miyometriyumda AA (araşidonik asit) bolluğu da TREK-1 aktivasyonunu işaret eder. Ek olarak, miyometriyumun kendisinin hamilelik yoluyla fiziksel olarak gerilmesi de TREK-1 kanallarının muhtemel bir aktivatörüdür. Hücre içi Ca²⁺ ve istirahat membranı potansiyelindeki artışların TREK-1 kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu ve diğer faktörlerin karmaşık bir etkileşimi, hamilelik sırasında TREK-1 K⁺ kanallarının uygun şekilde düzenlenmesi için önemli olabilir (17-21).

TREK-1'in uzamış gerilme ile ilişkili uterus kasılma değişikliklerine dahil olup olmadığını belirlemek için, TREK-1 inhibitörü L-metionin (Sigma-Aldrich) ve aktivatörü araşidonik asit (Sigma-Aldrich) varlığında yapılan kasılma deneylerinde uzun süreli gerilmeden sonra L-M veya AA ile yapılan deneylerde, term gebe uterin miyometriyal kontraktilitesindeki değişiklikler, TREK-1 kanalının gerilme sürecinde hayati bir rol oynadığını göstermektedir (3).

Daha önce tartışılan TREK-1 kanallarının aktivitesini değiştirebilecek faktörlere ek olarak, yakın zamanda yayımlanan veriler, TREK-1 proteininin ekspresyonunun gebe kadın miyometriyumunda gebe olmayan miyometriyumdan daha yüksek olduğunu göstermektedir (11, 22).

Miyometriyumdaki TREK-1 ekspresyonundaki değişiklikler, TREK-1'in hamilelik sırasında uterin sessizliğin korunmasındaki rolü ile tutarlıdır. Upregölasyon potansiyel olarak uterin sessizliğin korunmasına katkıda bulunurken, downregölasyonun durgunluktan doğuma kritik geçişe katkıda bulunduğu bilinmektedir. Benzer bir mekanizmanın insan miyometriyumunda meydana gelmesi, TREK-1' in K⁺ akımlarını azaltması veya ortadan kaldırması ve dengeyi durgunluktan doğum durumuna kaydırması mümkündür.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1 Preterm Doğum

Erken doğum yenidoğan mortalitesinin önde gelen nedenlerindedir ve antenatal dönemde hastane yatışlarının en sık sebebidir. ABD’de tüm canlı doğumların %12’si miadından önce gerçekleşir ve erken doğumların yaklaşık %50’sine önce preterm eylem öncülük eder. Preterm eylemin nedenleri tam olarak anlaşılammış. Erken doğumlar yenidoğan ölümlerinin %70’inden ve bebek ölümlerinin %36’sından, çocuklardaki uzun dönem nörolojik bozuklukların %25-50’sinden sorumludur. Tıp Enstitüsü’nün 2006 raporuna göre ABD’de erken doğumun tahmini yıllık maliyeti 26. 2 milyar dolardır ve prematür bir bebek için bu maliyet 51, 000 dolardan fazladır. Bununla beraber, hangi kadınların erken doğum yapacağı kesin olarak belirlenememektedir (24).

Preterm eylem (PTE), gebeliğin 20^{0/7} – 36^{6/7} haftaları arasında, servikte silinme ve açılmaya yol açacak kuvvet ve sıklıkta uterusun kasılmalarının varlığıdır. Gebeliğin 20^{0/7} – 36^{6/7} hafta aralığında sonlanması preterm doğum (PTD) olarak tanımlanır (1-3). Bazı otoriteler doğum sınırını ≥ 22 hafta ya da ≥ 500 g yenidoğan ağırlığı olarak da alabilmektedir (25).

PTD yaklaşık %10 oranında görülür. Türkiye’de, çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda PTD prevalansı %10-15 aralığında değişmekte ve Türkiye genelinde %12 civarında olduğu bildirilmektedir. PTD perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olup, konjenital anomalisi olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75’inden sorumludur (26).

Gebelik yaşına göre preterm doğumlar 4 grupta incelenir

1. 20^{0/7} - 27^{6/7} hafta: ileri derecede erken PTD (tüm preterm doğumların %5, 3’ü),
2. 28^{0/7} - 31^{6/7} hafta: çok erken PTD (tüm preterm doğumların %10, 4’ü),
3. 32^{0/7} – 33^{6/7} hafta: orta derecede erken PTD,

4. 34^{0/7} – 36^{6/7} hafta: geç PTD olarak sınıflandırılır .

Gebelik yaşının doğru bilinmesi tanı ve yönetimde son derece önemlidir. Gestasyonel yaş son adet tarihine (SAT) göre hesaplanır. Gebeliğin ilk 8 haftası içerisinde yapılan ultrasonografik ölçümlerde ≥ 5 gün, 9-15 haftalarda ise ≥ 7 gün fark varsa, ultrasonografik ölçümlere göre SAT düzeltilmelidir .

Preterm doğumlar nedenlerine göre spontan ve endike PTD olarak gruplandırılır. Endike PTD yaklaşık %20-30 oranında olup, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı gibi maternal veya fetal endikasyonlarla gerçekleştirilen doğumlardır. Geri kalan spontan preterm doğumların da yaklaşık yarısı spontan PTE, yarısı da preterm erken membran rüptürü (PEMR) sonucunda gerçekleşir.

Spontan PTD nedenleri tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte patogeneizde dört ana mekanizmadan bahsedilir (**Tablo 1**). Bu mekanizmalar, PTE, PEMR veya servikste kısalmaya yol açarak PTD ile sonuçlanırlar (27).

Tablo 1: Spontan preterm doğumların patogenezinde rol oynayan mekanizmalar

Maternal/fetal stress nedeniyle maternal veya fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın erken aktivasyonu (%30)
Enfeksiyon/inflamasyon (%40)
Dekolman/desidual kanama (%20)
Uterusta mekanik gerilme (%10)

2. 2 Preterm Doğum Risk Faktörleri

Gebelik öncesinde veya gebelikte, öykü ve antenatal muayene bulgularına göre preterm doğuma ilişkin bir takım risk faktörleri saptanabilir . Tekil gebelikler için ‘PTD öyküsü’ ve 22-24. haftalarda servikal uzunluğun <25 mm olması en önemli risk faktörlerlerindedir. Son

yıllarda vajinal mikrobiyota ve genetik yatkınlıklar üzerinde de araştırmalar yoğunlaşmıştır (25).

MATERNAL ÖZELLİKLER

- İleri anne yaşı (İAY) (≥ 35 yaş)
- Adölesan gebelikler (<18 yaş)
- İki gebelik arasında 6 aydan kısa süre olması
- Geç düşük (ikinci trimesterde düşük: 14_{0/7} – 19_{6/7})
- PTD (20_{0/7} – 36_{6/7} hafta) öyküsü
- 34 hafta altında PTD ile sonuçlanmış ikiz gebelik öyküsü
- Annenin kendisinin preterm doğmuş olması
- Maternal kronik böbrek veya karaciğer hastalığı
- Sigara kullanımı
- Uterin anomaliler
- Geçirilmiş servikal operasyonlar
- Endoservikal polip
- Vajinal disbiyozis (vajinal mikrobiyotada değişiklikler)
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Yetersiz maternal beslenme
- Gebelik öncesi maternal ağırlığın <50 kg olması
- Maternal stress

MEVCUT GEBELİK ÖZELLİKLERİ

- Gebelikte anemi (birinci/üçüncü trimesterde Hb<11 g/dL, ikinci trimesterde Hb<10, 5 g/dL)
- Antenatal kanamalar (özellikle ikinci veya üçüncü trimester kanaması)
- İn vitro fertilizasyon (IVF) gebelikleri
- Çoğul gebelikler
- Plasental yetmezlik
- Placenta previa
- Erken (birinci trimester) ikiz-eşi kaybı

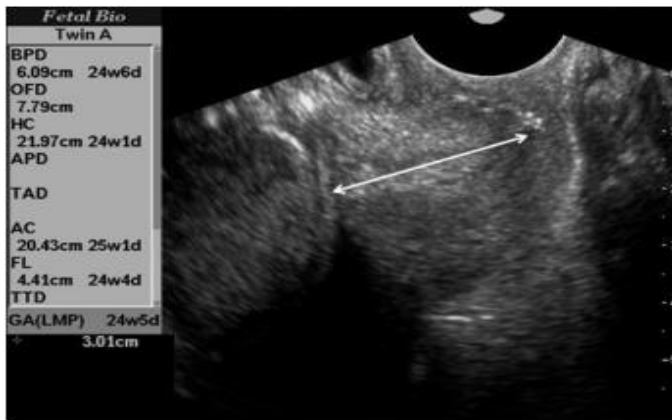
- Polihidramniyos
- Oligohidramniyos
- Enfeksiyonlar
- Preterm eylem (PTE)
- Kısa serviks (32 haftadan önce serviksin <25 mm olması) (28).

2. 3 Preterm Doğum Öngörüsü

Risk faktörlerinden yola çıkarak geliştirilen çeşitli skorlama sistemlerinin PTD öngörüsünde yararı gösterilememiştir (28). Öte yandan, çok merkezli ve geniş çaplı bir araştırma olan Preterm Öngörü Çalışmasında (The Preterm Prediction Study), 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 önemli olduğu bildirilmiştir (29).

Mümkünse tüm gebelere, özellikle de risk grubunda olanlara , detaylı fetal anatomik incelemenin yapıldığı 18-24. haftalarda transvajinal ultrasonografi (TV USG) ile servikal uzunluk ölçümü yapılması önerilir (Şekil 1). Ölçümün <25 mm olması kısa serviks olarak değerlendirilir. TV USG ile ölçüm yapılamıyorsa, transabdominal USG ile serviksin değerlendirilmesi de kabaca bir fikir verebilir.

Şekil 1: TV USG ile servikal uzunluk ölçümü



Ölçüm tekniği: 14 hafta sonrası, mesane boş iken TV USG ile servikse dayanmadan internal servikal ostan eksternal osa olan mesafe ölçülür. Özellikle uzun servikslerde servikal kanal eğri bir görüntü verebilir. Bu durumda da 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 göstermeyebilir.

2. 4 Preterm Doğumların Önlenmesi

Preterm doğum patogeneğinde farklı mekanizmalar mevcut olup, bazen aynı olguda birden fazla mekanizma rol oynayabilmektedir (**Tablo 1**). Dolayısıyla, preterm doğumu önlemeye yönelik uygulamalar, risk taşıyan gebelerin hepsinde başarı gösteremeyebilir. Tüm dünyada yıllar içerisinde bu uygulamalara rağmen PTD oranlarında bir azalma söz konusu olmamıştır (30).

2. 4. 1 Genel Önlemler

- Çoğul gebeliklerin önlenmesi.
- Adölesan gebeliklerin önlenmesi.
- İki gebelik arasında tercihen 12 aydan fazla süre olması.
- Uygun beslenme ile ideal vücut ağırlığının sağlanması: Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ) 18, 5-24, 9 kg/m² aralığında olması ve tekil gebeliklerde 11, 5-16 kg aralığında - daha az kilolu olanlar daha fazla, daha fazla kilolu olanlar daha az olacak şekilde - kilo alımı idealdir (31).
- Gebelikte bakteriyel vajinozise yönelik tarama önerilmez ancak saptanırsa tedavi edilir.
- Asemptomatik bakteriüriye yönelik olarak ilk antenatal vizite idrar kültürü yapılması önerilir.
- Üçüz ve üzeri çoğul gebeliklerde multifetal gebelik redüksiyonu seçeneği ailelere sunulmalıdır.

2. 4. 2 Kısa Serviks Varlığında (USG'ye Dayalı) Önlemler

2. 4. 2. 1 Asemptomatik gebeler (ağrılı uterin kontraksiyonlar yok, pelvik muayenede servikal açıklık yok)

➤ Geç düşük/PTD öyküsü yok:

- 18-24 hafta taramasında veya rastlantısal olarak 32. gebelik haftasından önce TVUSG ile yapılan ölçümlerde serviks <25 mm ise vajinal progesteron preparatları önerilir ve 36 haftaya kadar devam edilir. Servikal uzunluğun <25 mm olması, 16-22 haftalar için 3 persentilin, 22-32 haftalar için 10 persentilin altına işaret eder (35).
- 24-26 hafta öncesinde serviks <10 mm ölçülürse vajinal progesteron ile birlikte servikal serklaj önerilebilir.
- Serviks <15 mm ve gebelik $\geq 24-26$ hafta ise vajinal progesteron ile birlikte servikal pesser denenebilir (32, 36) (Şekil 3). 32 hafta ve üzerinde pesser önerilmez.

➤ Geç düşük/PTD öyküsü var ve progesteron zaten başlanmış:

- 16. haftadan itibaren TVUSG ile iki haftada bir servikal uzunluk ölçümü yapılır. Ölçüm sonuçlarına göre yönetim düzenlenir.
- 24-26. gebelik haftasından önce serviks <25 mm saptanırsa progesterona ek olarak servikal serklaj önerilir. Serklaj sonrası progesteron kullanımına vajinal preparatlar ile devam edilmesi tercih edilir.
- 24-26 haftadan 32 haftaya kadar servikte kısıalma (<25 mm) saptanırsa serklaj önerilmez ancak servikal pesser uygulanabilir (**Şekil 3**). Progesteron kullanımının vajinal preparatlar ile sürdürülmesi tercih edilir.
- İntramüsküler 17OHPK kullanmakta olan olgularda 24-26 hafta altında servikte kısıalma (<25 mm) tespit edildiğinde klasik olarak servikal serklaj önerilse de, mevcut tedavi kesilerek vajinal progesteron başlanmasının serklaj kadar etkili olabileceği de ileri sürülmüştür (32, 37)

Şekil 2: Servikal Pessser



Servikal Pesserin etki mekanizmaları :

- Uteroservikal açığı daraltır.
- Membranların internal osu olan basınç etkisini uterus alt segment ön duvarına yansıtır.
- İnternal servikal osu daraltarak asendan enfeksiyon riskini azaltır.
- Sıklıkla vajinal akıntıda artışa neden olur (36, 38).

2. 4. 2. 2 Semptomatik gebeler (ağrılı uterin kontraksiyonlar var, pelvik muayenede servikal açıklık yok)

Bu durum preterm eylem tehditi (PTET) olarak adlandırılır. Yapılması gerekenler 'Preterm Eylem Tanısı ve Yönetimi' kısmında detaylı olarak anlatılmıştır.

2. 4. 3 Öyküye Dayalı Önlemler

2. 4. 3. 1 Geç düşük (≥ 14 hafta) /Preterm Doğum Öyküsü Varlığında Önlemler

Önceki gebeliklerin herhangi birinde geç düşük/PTD öyküsü varsa:

- Gebeliğin 16. haftasından itibaren progesteron kullanılması önerilir ve 36. haftaya kadar devam edilir. 17 OH progesteron kaproat (17OHPK) ile yapılan çalışmalar 37 hafta altı preterm doğumların %34 oranında önlenemediğini göstermiştir. Hangi preparatın nasıl kullanılacağına olgu bazında karar verilebilir (**Tablo2**). Mikronize progesteron, doğal progesterona yakınlığından dolayı ve vajinal kullanımda sistemik yan etkilerin daha az, biyoyararlanımın daha yüksek olması nedeniyle tercih edilebilir (32, 33).
- Bu olgularda ayrıca 16. haftadan itibaren iki haftada bir servikal uzunluk takibi yapılır. Kısalma saptanırsa ek önlemler gerekir (bakınız: Kısa Serviks Varlığında (Ultrasonografiye Dayalı) Önlemler).

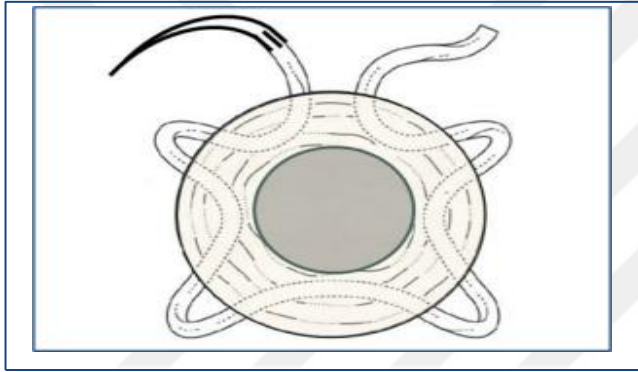
Tablo 2: Progesteron preparatları ve dozları

17 OH progesteron kaproat (17OHPK):	250 mg, haftada bir kez im.
Progesteron 90 mg jel:	günde bir kez, vajinal.
Progesteron 100 veya 200 mg kapsül:	günde bir kez vajinal supozituar veya po

- Önceki gebeliklerin iki veya daha fazlasında geç düşük/PTD öyküsü varsa, ve özellikle de düşük ya da 28 hafta altı preterm doğumlar ağrısız servikal açılma ile gerçekleşmişse (tipik servikal yetmezlik öyküsü):
 - 12-14. haftalarda, fetal anomali ve anöploidi tarama testleri yapıldıktan sonra profilaktik servikal serklaj önerilir; ancak obstetrik öyküye göre daha geç haftalarda da uygulanabilir.
 - McDonald (**Şekil 2**) veya Shirodkar tipi serklajın birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.
 - Serklaj operasyonlarında rutin antibiyotik profilaksisi tartışmalıdır (ancak servikal açıklığın olduğu muayene endike olgularda önerilir); gerekli durumlarda sefalosporin grubu tercih edilir.

- Proflaktik servikal serklaj olgularında preoperatif-postoperatif progesteron kullanımının yararı kanıtlanamamıştır (34). Serklaj öncesinde kanama veya başka bir nedenle zaten progesteron kullanmakta olan olgularda tedaviye devam edilebilir.
- Sütürler, doğum eylemi başlamaz veya herhangi bir nedenle doğum kararı alınmaz ise, 36-37. haftaya kadar tutulur.
- McDonald veya Shirodkar tipi serklaj başarısız olursa, bir sonraki gebelik öncesinde ya da gebelik sırasında laparoskopi veya laparotomi ile transabdominal servikoistmik serklaj önerilir. Transabdominal serklajı olan gebelerin mutlaka sezaryen ile doğum yapması gerekir.

Şekil 3: Mcdonald servikal serklaj



Öykü, ultrasonografi veya muayene endike olarak, genellikle 12-14. gebelik haftasından 24-26. haftalara kadar uygulanır. Hangi haftaya kadar uygulanacağı, her merkezin kendi yenidoğan sonuçları ve viabilite sınırına göre belirlenir; 28 hafta ve üzerinde serklaj önerilmez. İşlem için polyester veya mersilen tape sütün kullanılabilir. (34, 35)

2. 4. 3. 2 Servikal Operasyon Öyküsü Varlığında Önlemler

- Radikal trakelektomi, konizasyon veya derin LEEP (loop electrosurgical excision procedure) gibi servikal operasyonlar geçirmiş olan hastalarda 12-14. haftalarda serklaj önerilir.
- Yeterli serviks dokusu yoksa (serviks <15 mm ise), gebelik öncesinde transabdominal servikoistmik serklaj uygulanabilir.(35)

2. 4. 4 Servikal Açıklık Varlığında (Pelvik Muayeneye Dayalı) Önlemler

Uterin kontraksiyonlar olmaksızın pelvik muayenede servikal açıklık saptanan gebelere servikal serklaj uygulanması (acil serklaj) önerilir.

- Letal fetal anomaliler, koryoamniyonit, membran rüptürü, aktif kanama, plasenta dekolmanı, preterm eylem ve servikal açıklığın 4 cm ve üzerinde olması durumunda serklaj uygulanmaz.
- Özellikle 2 cm ve üzerinde servikal açıklık varlığında intraamniyotik enfeksiyon olasılığı yüksektir. Serklaj operasyonu öncesinde subklinik intraamniyotik enfeksiyonu ekarte etmek için, kar-zarar oranı gözetilerek amniyosentez yapılabilir (34). Ancak, amniyosentezin bu olgularda daha riskli olduğu, membran rüptürüne yol açabileceği ve enfeksiyon riskini arttırabileceği dikkate alındığında, diğer bir seçenek de amniyosentez yapmadan ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında serklaj uygulanmasıdır. Ampirik tedavide PEMR’de kullanılan antibiyotik tedavi rejimleri kullanılabilir.
- McDonald tipi serklaj kolaylık açısından tercih edilebilir (Şekil 2).
- Serklaj operasyonlarında rutin antibiyotik profilaksisi tartışmalı olsa da, muayene endike olgularda yararlı olabilir (39). Profilaksi için sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılabilir.
- Serklaj öncesinde ve/veya sonrasında progesteron kullanımının yararı gösterilememiştir (39).
- Muayene endike serklaj olgularında, serklaj işlemi prostaglandin sentezini daha da arttırabileceği için, operasyon öncesinde 100 mg rektal supozituar tek doz ve sonrasında 48 saat süre ile 4x25 mg /gün po şeklinde indometazin kullanılabilir (39).
- Yenidoğan sonuçları çoğu zaman olumlu olduğundan, 28 hafta ve üzerinde serklaj önerilmez. 24-28. haftalar arası tartışmalıdır. Genellikle 24 hafta olarak kabul edilen yaşayabilirlik sınırı sonrasında serklaj uygulaması tercih edilmemektedir.
- Sütürler, doğum eylemi başlamaz veya herhangi bir nedenle doğum kararı alınmaz ise, 36-37. haftaya kadar tutulur

2. 4. 5 İkiz Gebeliklerde Önlemler

- Sadece çoğul gebelik endikasyonu ile progesteron, servikal serklaj veya pesser uygulaması önerilmez. -PTD öyküsü olanlarda 17OHPK kullanımının yararı tartışmalıdır (40, 41).
- Tipik servikal yetmezlik öyküsü varlığında proflaktik serklaj önerilebilir (42).
- 32 hafta altında kısa serviks (<25 mm) saptanan ikiz gebelere vajinal progesteron önerilebilir (43). Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak pesser uygulaması da bir seçenek olarak sunulabilir. Serklaj önerilmez (44, 45).
- Servikal açıklık varsa pelvik muayeneye dayalı acil serklaj önerilir (42).

2. 5 Preterm Eylem Tanısı ve Yönetimi

2. 5. 1 Preterm Eylem Tanısı

PTE: 20_{0/7} – 36_{6/7} gebelik haftaları aralığında, 20 dakika içerisinde en az 4 ya da bir saat içerisinde en az 8 kez gelen düzenli ve ağırlı uterin kontraksiyonlar ile birlikte pelvik muayenede servikal silinme ve açıklığın ilerlemesi, preterm eylem olarak tanımlanır. Düzenli uterin kontraksiyonlar ile birlikte >1 cm servikal açıklık ve \geq %80 servikal silinme varlığında, tanı direkt olarak konulur. PTE tanısı konulan gebelikler <24 hafta veya \geq 34 hafta ise genel olarak kontraksiyonları durdurmaya yönelik tokolitik tedavi önerilmez.

PTE Tehditi (PTET): Düzenli ve ağırlı uterin kontraksiyonlar mevcuttur ancak servikal açıklık yoktur. Bu durumda TV USG ile servikal uzunluğun ölçülmesi, preterm doğumun öngörülmesine ilişkin bilgi verir. Serviks ne kadar kısa ise PTD olasılığı da o kadar yüksektir:

- Serviks <20 mm ise PTE olarak kabul edilir.

- Serviks >30 mm ise bir süre takip önerilir. Takip süresince Ringer Laktat infüzyonu ile intravenöz hidrasyon yapılabilir. Servikal değişiklikler olmaz ve semptomlar gerilerse, gebe evine gönderilebilir.
- 20-30 mm arasında servikal uzunluğu olan semptomatik kadınlarda fFN testi önerilmektedir. Test pozitif ise PTE tanısı konularak gerekli müdahaleler yapılır; negatif ise yine Ringer Laktat infüzyonu yapılarak takip önerilir. Ancak bu test ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle literatürdeki çalışmalara dayanarak servikal uzunluğu <25 mm olan olguların PTE olarak kabul edilmesi ve gerekli tetkik, müdahale ve tedavilerin yapılması uygun olur

2. 5. 2 Preterm Eylem Yönetimi

PTE olgularının bazılarında doğum endikedir ve engellenmemelidir. Olgu bazında acil sezaryen de gerekebilir (**Tablo 3**).

Tablo 3: Preterm eylem ile başvuran gebelerde doğumun endike olduğu durumlar

İntrauterin ölü fetus
Yaşamla bağdaşmayan fetal anomaliler
Fetal distres
Erken membran rüptürü (olgu bazında, tersiyer merkeze sevk veya antenatal steroid uygulaması sürecinde tokoliz yapılabilir)
Klinik koryoamniyonit (ateş, uterin hassasiyet, ağrı, kötü kokulu akıntı)
Plasenta dekolmanı
Hemodinamiyi bozan maternal kanama
Ağır preeklampsi/eklampsi

PTE ile başvuran gebelere yapılması gereken labarotuvlar tetkikler :

- Tam kan sayımı
- CRP

- Tam idrar tetkiki
- Ürogenital enfeksiyonların (mümkünse, gonore, klamidy ve mikoplazma enfeksiyonları dahil) taramasına yönelik olarak idrar kültürü, servikovajinal ve anal kültürler ve testler.

Hastaneye yatırılarak aktiviteler kısıtlanır ,ancak mutlak yatak istirahati önerilmez.

Tokolitik tedavi: 24_{0/7} – 33_{6/7} haftalar arasında doğumu geciktirmek için 48-72 saat süre ile önerilir. Antenatal steroidlerin etki etmesi veya gebenin tersiyer bir merkeze sevki için zaman kazandırır. Nadiren, olgu bazında, 23 haftalık veya ≥ 34 haftalık gebeliklerde kullanımı da söz konusu olabilir. Tokolizin amacı gebeliği terme ulaştırmak değildir; dolayısıyla uzun süreli tokolitik kullanımı önerilmez. Tokolitik ajanların doğumu geciktirme açısından etkinlikleri genellikle benzer olup, birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (46). Kullanım kolaylığı ve yan etki profilleri tercihleri belirler (**Tablo 4**).

Tablo 4: Tokolitik Ajanlar

Tokolitik Ajan Grubu	Maternal Yan Etkiler	Fetus/Yenidoğanda Yan Etkiler	Diğer Özellikler	Sıklıkla Kullanılan Ajanlar ve Dozları
Non-selektif siklo-oksijenaz (COX) İnhibitörleri (indometazin, sulindak, nimesulid)	Bulantı, gastrit, platelet fonksiyon bozukluğu, serebrovasküler olaylar	>32 haftada ve 48 saatten uzun süreli kullanımlarda duktus arteriozusun geçici olarak kapanması ve triküspid regürjidasyon (bazen kalıcı da olabilir), oligohidramniyos, yenidoğanda patent duktus arteriozus ve bronkopulmoner displazi	Maternal akciğer enfeksiyonlarında (COVID-19 gibi) hipoksiye karşı koruyucu mekanizmayı bozarak hipoksik pulmoner hipertansiyon tablosunu ağırlaştırabilecekleri için, bu grup ilaçların kullanılması önerilmez.	Indometazin: 50-100 mg po/rektal yükleme dozunu takiben, 4-6 saatte bir 25 mg po. Maksimum doz: 200 mg/gün, 48 saat üzerinde kullanım önerilmez. <32 haftada tokoliz için ilk tercih olabilir, ≥32 haftada kullanım önerilmez.
Kalsiyum kanal blokerleri	Periferik vazodilatasyona bağlı yüzde kızarma, baş ağrısı, çarpıntı, hipotansiyon	Genellikle izlenmez.	Yan etki profili düşük olduğu için tercih edilirler.	Nifedipin: 15-20 dakikada bir 10 mg po şeklinde 1 saat içinde toplam 30-40 mg yükleme yapılır. Sonrasında 3-8 saatte bir 10-20 mg po. Maksimum doz 180 mg/gün. ≥32 haftada genellikle ilk tercihtir.
Beta agonistler (ritodrin, terbutalin, salbutamol, heksoprenalin)	Taşikardi, titreme, nefes darlığı, pulmoner ödem, hipokalemi, hinerlisemi	Fetal taşikardi, neonatal hipoglisemi		Terbutalin: 0, 25 mg sc, gerekli hallerde 20-30 dakikada bir doz tekrarı, maksimum 4 doz.
Oksitosin reseptör antagonistleri	Hipersensitivite, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon	Bazı çalışmalarda fetal/neonatal ölüm oranlarında bir miktar artış olabileceği bildirilmiştir (36).		Atosiban: 6, 75 mg iv. bolus, takiben ilk 3 saat 300 µg /dk ve 3 saatten sonra 45. saate kadar 100 µg /dk iv infüzyon
Magnezyum sülfat	Terleme, bulantı, kusma, yüzde kızarma, serum düzeylerinde artış ile birlikte toksisite (refleks kayıp, solunum arresti ve kardiyak arrest). Toksisite tedavisi: 1 gr kalsiyum-glukonat, 5-10 dk'da iv.	Kardiyotokografide fetal kalp atım hızı değişkenliğinde azalma ve beraberinde fetal biyofizik profil testi skorunda azalma izlenebilir.	Myastenia gravisli hastalarda kullanılmamalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda dikkatli kullanımı gerekir. Serum kreatinin düzeyi >1 mg/dL ise idame dozu azaltılır, >2, 5 mg/dL ise idame dozu verilmez.	Magnezyum sülfat: 4-6 g 15-20 dakikada yavaş iv yüklemeyi takiben 2 gr/saat iv idame. Eklampsi profilaksisinde önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda tokolitik etki daha belirgindir. Kalsiyumu antagonize ederek etki gösterdiği düşünülmektedir.
Nitrik oksit donörleri	Baş ağrısı, hipotansiyon, yüzde kızarma, çarpıntı	Maternal hipotansiyona bağlı biyofizik profil testi skorunda azalma		Gliseril trinitrat: 10 mg transdermal formu karın cildine yapıştırılır, gerekirse 1 saat sonra bir tane daha yapıştırılır, 24 saat sonra ikisi de çıkarılır; veya 20 µg/dk iv infüzyon şeklinde de uygulanabilir.

Antenatal steroid: Antenatal steroid uygulaması fetal akciğer matürasyonunu hızlandırır. Betametazon veya deksametazon kullanılabilir (**Tablo 5**). Betametazon, deksametazona göre daha etkili olduğu için, genellikle tercih edilir. Klasik olarak 24^{0/7} – 33^{6/7} gebelik haftalarında önerilir. 23. haftada veya geç preterm dönemde (34^{0/7}– 36^{6/7} hafta) olgu bazında uygulanabilir. Maksimum etki ilk uygulamadan 48 saat sonra başlar ve 2 hafta kadar sürüyor. Gebelikte diyabet olması kontrendikasyon teşkil etmez; ancak bu uygulamanın 5-7 güne kadar kan şekeri regülasyonunu bozabileceği bilinmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır. Çoğul gebeliklerde uygulama şekli ve dozunda farklılık yoktur (26).

Tablo 5: Antenatal Steroid uygulaması:

Betametazon:	1x12 mg im/gün, 2 gün
Deksametazon:	2x6 mg im/gün, 2 gün

Bir kür (iki günlük tedavi) uygulandıktan sonra iki haftadan fazla süre geçtiyse, gebelik <34 hafta ise ve PTD söz konusu ise kurtarma kürü önerilir (26).

- Grup B streptokok (GBS) profilaksisi:
 - PTE olgularında, herhangi bir enfeksiyon saptanmadığı takdirde, Grup B Streptokok profilaksisi dışında rutin antibiyotik kullanımının yeri yoktur.
 - GBS kültürü için vajinal ve rektal örnek alınır.
 - PTE tanısı konulan gebelere, kültür alındıktan sonra GBS profilaksisi başlanması önerilir (**Tablo 6**) (27). Kültür sonucu negatif gelirse profilaksi kesilir. PTE durdurulursa profilaksi yine kesilir. PTE durdurulamazsa ve kültür sonucu pozitif ise, doğuma kadar profilaksiye devam edilir.

Tablo 6: Grup B Streptokok profilaksisinde kullanılabilecek antibiyotikler

Ampisilin	2 g iv ve sonrasında 6x1 g veya 4x2 g iv
Penisilin alerjisi var ancak anaflaksi riski yoksa:	Sefazolin 2 g iv ve sonrasında 3x1 g iv
Penisilin alerjisi var ve anaflaksi riski varsa:	Klindamisin 3x900 mg iv veya Vankomisin 2x1 g iv

➤ MgSO₄ ile nöroprofilaksi:

Preterm doğan bebeklerde serebral palsy riskini azaltmaya yönelik olarak 24^{0/7} – 31^{6/7} hafta aralığında önerilir. Özellikle 28 hafta altındaki gebeliklerde nöroprotektif etki daha belirgindir. 24 saat içerisinde doğumun gerçekleşmesi bekleniyorsa eklampsi profilaksisine benzer şekilde uygulanır (4-6 g 15-20 dk içerisinde yavaş iv yüklemeyi takiben 1-2 g/sa iv infüzyon) (48). Doğum gerçekleşmez ise 48 saat sonra kesilir.

2. 6 Preterm Erken Membran Ruptürü Tanısı ve Yönetimi

2. 6. 1 Tanım ve Genel Bilgiler:

Doğum eylemi başlamadan önce koryon ve amniyon zarlarının yırtılması erken membran ruptürü (EMR), gebelik 37 hafta altında ise preterm EMR (PEMR) olarak adlandırılır.

PEMR risk faktörleri preterm eylem ve doğum ile benzerdir. Ancak, özellikle erken gebelik haftalarında, etiyojide intraamniyotik enfeksiyon daha ön plandadır. PEMR olgularında postpartum enfeksiyon riski de yüksek olup, %15-20 civarındadır. İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyonun etkisiyle yenidoğanda nörolojik hasar riski daha fazladır. Ciddi ve uzun süreli oligohidramniyos varlığında, özellikle 24 hafta altında pulmoner

hipoplazi, Potter sendromu (atipik yüz görünümü, düşük kulaklar) ve ekstremitelerinin gelişebilir (49).

Latent süre, membran rüptüründen doğuma kadar geçen süredir. Gebelik yaşı küçükse genellikle latent süre daha uzun, ileri haftalarda ise daha kısadır.

2. 6. 1. 1 PEMR – Tanı

- Öykü: hastalar aniden ve normal vajinal akıttıdan daha fazla miktarda su gelişi ile başvururlar .
- Müayenede steril eldiven kullanılmalı. Müayene esnasında servikal silinme ve açıklık değerlendirilirken aynı zamanda su gelişi saptanabilir.
- Steril spekulum ile muayenede vajende amniyotik sıvı göllenmesi varlığı ya da Valsalva manevrası ile eksternal servikal ostian su gelişinin gözlenmesi, direkt olarak PEMR tanısını koydurabilir.
- Normalde 4, 5-6 arası olması gereken vajinal pH, PEMR’de bazik değerlere kayar çünkü amniyotik sıvı pH’sı 7, 1-7, 3 arasındadır. Kan, semen, alkali antiseptikler, bakteriyel vajinozis yalancı pozitifliğe neden olabilir. Uzun süreli PEMR ve ciddi oligohidramniyos varlığında ise, yalancı negatif olarak, vajinal pH asidik ölçülebilir.
- Transabdominal ultrasonografi: Amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi için vertikal tek cep ölçümü en pratik yöntemdir. Amniyotik sıvının en derin olduğu ve kordon veya fetal kısımları içermediği bir cep bulunur ve vertikal olarak derinlik ölçümü yapılır. Ölçüm 2cm altında ise oligohidramniyos olarak Kabul edilir. Hiç amniyotik cep izlenmiyorsa anhidramniyos söz konusudur. Oligohidramniyos/anhidramniyos PEMR tanısını destekler
- PAMG-1 (plasental alfa mikroglobulin-1) testi (Amnisure, QIAGEN): Bu test, amniyotik sıvıda bulunan PAMG-1 proteinini vajende tespit etme esasına dayanır ve çok düşük miktarları bile %99'lara varan duyarlılıkla saptayabilmektedir (sensitivite %94, 4-98, 9, spesifisite %87, 5-100) (50). IGFBP-1 (insulin like growth factor binding protein-1) testi de benzer şekilde PEMR tanısını destekleyen yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bir testtir ancak Türkiye’de kullanımı yaygın değildir.

- Amniyosentez ve boya testi: Amniyotik sıvı içerisine indigo-karmin enjekte edilerek vajenden mavi boya gelişinin gözlenmesi direkt tanı koydurucudur ancak invaziv bir test olduğu için rutin pratikte kullanılmamaktadır.

2. 6. 1. 2 PEMR- Yönetim

- Doğum endikasyonları:
 - PTE olguları ile benzerdir (**Tablo 3**).
 - PEMR ile birlikte PTE varlığında doğum endikedir. Ancak olgu bazında, tersiyer merkeze sevk veya antenatal steroid uygulaması sürecinde tokoliz yapılabilir.
 - <23 hafta: Ciddi oligohidramniyos/anhidramniyos varlığında gebeliği sonlandırma seçeneği aileye sunulmalıdır. Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelikte böyle bir durum söz konusu olduğunda selektif fetosit uygulanarak membranları sağlam olan diğer fetusa gebeliğin devamı açısından şans verilebilir.
 - ≥34 hafta: Yenidoğan yoğun bakım (YDYB) koşullarına göre doğum önerilir. YDYB koşulları uygun değilse hasta sevk edilmelidir. 37 hafta ve üzerinde doğum kesinlikle önerilir
- Hastaneye yatırarak takip:
 - PEMR olgularının hastanede takip edilmeleri uygundur; aktiviteler kısıtlanır, ancak mutlak yatak istirahati önerilmez.
 - Tam kan sayımı, CRP, tam idrar tetkiki, ürogenital enfeksiyonların taramasına yönelik idrar kültürü, servikovajinal ve anal kültür ve testler, ilk yatışta yapılması önerilen tetkiklerdir. Sonrasında, olgu bazında, günlük, gün aşırı, ya da haftalık beyaz küre ve CRP takibi yapılır. Amniyon sıvısı ileri derecede azalmış, servikal açıklığı ve uterin kontraksiyonları olan olgularda enfeksiyon riski daha yüksek olduğu için daha yakın takip gerekebilir. Ancak beyaz küre ve CRP'nin non-spesifik inflamasyon belirteçleri olduğu unutulmamalıdır.
 - 23^{0/7} – 33^{6/7} hafta aralığında doğum için beklenecek olan olgular klinik koryoamniyonit bulguları (ateş, uterin hassasiyet, ağrı, kötü kokulu akıntı) açısından yakın takip edilmelidir.
 - Fetal büyüme iki haftada bir ultrasonografik fetal biyometrik ölçümler ile takip edilir.

- Fetal iyilik hali non-stres test (NST) ve fetal biyofizik profil ile değerlendirilir. NST 28 hafta ve sonrasında daha değerlidir. Bu testler durumu stabil olan PEMR olgularında haftada iki kez yapılabilir. Ancak, özellikle ciddi oligohidramniyos/anhidramniyos varlığında günlük takip gerekir. Amniyon sıvı miktarının azalmasına bağlı olarak kord basısı nedeniyle NST’de fetal kalp atım hızında değişken deselerasyonlar izlenebilir. Fetal hareketlerin azalması ve NST’de fetal distress bulguları koryoamniyonite işaret edebilir.

➤ Antibiyotik tedavisi:

PEMR’de geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi koryoamniyonit riskini azaltır ve perinatal sonuçları iyileştirir. Literatürdeki çalışmalar ışığında çeşitli antibiyotik rejimleri önerilebilir (51-53)

Tablo 7 : PEMR de kullanılan AB Rejimleri

Eritromisin 4x250 mg po 10 gün
Sefazolin 4x1 g iv + Klaritromisin 2x500 mg po kombinasyonu, 7 gün veya doğuma kadar
Ampisilin 4x2g iv 48 sa ve sonrasında Amoksisilin 3x500mg po 5 gün + Azitromisin 1g po tek doz
Sefazolin 3x1g iv 48 sa ve sonrasında Sefalekssin 4x500mg po 5 gün + Azitromisin 1g po tek doz
Seftriakson 1x1 g iv, doğuma kadar + Klaritromisin 2x500 mg po, doğuma kadar + Metronidazol 3x500 mg iv, maksimum 4 hf

Penisilin türevleri veya sefalosporinler ile birlikte makrolid grubu antibiyotiklerin kombinasyonu sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, yenidoğanlarda nekrotizan enterokolite yol

açtığı gösterildiği için, Amoksisilin+Klavulanik asit önerilmez . Antenatal steroid: PEMR varlığında antenatal steroid uygulanması maternal ve/veya fetal enfeksiyon riskini arttırmaz dolayısıyla kontrendikasyon oluşturmaz. Uygulama koşulları ve dozları PTE olgularındaki ile aynıdır (**Tablo 4**).

➤ Grup B streptokok (GBS) profilaksisi:

GBS kültürü için vajinal ve rektal örnek alınır. Kültür alındıktan sonra, kısa süre içerisinde doğum yapacağı düşünülen gebelere GBS profilaksisi başlanır (**Tablo 6**). PEMR nedeniyle zaten antibiyotik tedavisi önerildiği için, GBS profilaksisi bu tedaviye entegre edilir. Kültür sonucu negatif gelirse profilaksi kesilir. Doğum eylemi durursa ve doğum için beklenmesi planlanıyorsa profilaksi yine kesilir. Kültür sonucu pozitif olan ve doğum eylemi devam eden ya da doğum kararı alınan olgularda, doğum olana kadar profilaktik tedavi verilir.

➤ MgSO₄ ile nöroprofilaksi: Uygulama koşulları ve dozları PTE olgularındaki ile aynıdır.

➤ Tokoliz : 23^{0/7} – 33^{6/7} haftalar arasında antenatal steroidlerin etki etmesi veya gebenin tersiyer bir merkeze sevki için doğumu geciktirmek amacıyla kullanılabilir. Tokolitik ajanların kullanımı ile latent süre uzar ancak koryoamniyonit riski artabilir. (**Tablo 4**)

2. 7 Preterm Gebeliklerde Doğum Şekli

Doğum şekli için şu parametreler dikkate alınmalıdır:

- Gestasyonel yaş
- Tahmini fetal ağırlık (TFA)
- Doğum eyleminin varlığı
- Servikal silinme ve açıklık
- Fetal prezentasyon
- Tekil/çoğul gebelik
- Akut/kronik fetal distres varlığı
- Koryoamniyonit varlığı

- **Verteks prezentasyon:** Sezaryen için obstetrik bir endikasyon yoksa, vajinal doğum tercih edilir. Gebelik haftasından bağımsız olarak tekil gebeliklerde, verteks prezentasyonunda, perinatal morbidite ve mortalite açısından sezaryen ile vajinal doğum arasında fark yoktur.
- **Makat prezentasyon:** TFA <1500 g ise sezaryen önerilir.
- **Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK):** Fetal prezentasyondan bağımsız olarak, FBK olan prematürelde, özellikle 34 hafta altında, sezaryen ile doğum tercih edilir.
- **İkiz gebelik:**
 - Birinci fetus nonsefalik prezentasyonda ise sezaryen önerilir.
 - Birinci fetus sefalik prezentasyonda olsa da, ikinci fetusun tahmini ağırlığı <1500 g ise sezaryen önerilir.
 - Monoamniyotik ikiz gebelerde sezaryen önerilir
- Üçüz ve üzeri çoğul gebelikler: Sezaryen önerilir.
- **Koryoamniyonit varlığı:** Sezaryen ile doğumlarda enfeksiyonun batın içine yayılma riski daha yüksek olduğundan, fetus açısından ciddi bir risk oluşturmayacaksa vajinal doğum tercih edilir.

Preterm doğumlarda, özellikle de 32 hafta altında yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiği için, umbilikal kordonun geç klemlenmesi (bebek doğduktan en az 30 sn sonra, maksimum 3 dk içerisinde klemlenmesi) önerilir. Annede kanama, hemodinamik bozukluk, FBK, yenidoğanın acil resusitasyon gerekliliği gibi durumlarda geç klemlenme önerilmez. Çoğul gebeliklerde çalışmalar yetersizdir (54).

3. MATERYAL-METHOD

Bu çalışmada 2018-2020 yılları aralığında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, preterm eylem nedeni ile yatan hastaların laboratuvar sonuçlarının retrospektif değerlendirildi. Aynı zamanda 01. 02. 2020-01. 02. 2021 tarihinde hastanemizin gebe polikliniğine rutin kontrole gelen 24-36 gebelik haftalarında, hiç bir yakınması olmayan gebelerden kontrol grubu oluşturuldu ve bu gebelerin laboratuvar sonuçları da tarandı. Retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirilen çalışmamızda 620 preterm doğum eyleminde olan hasta ve aynı haftalarda olan 256 kontrol grubu değerlendirildi ve K⁺ seviyeleri tarandı. Preterm eylemde olan gebelerin laboratuvar sonuçları ile kontrol grubu gebelerin laboratuvar sonuçlarını karşılaştırıldı. Bu sonuçları K⁺ referans değerleri (3, 5-5, 1 mmol/l) ile kıyaslandı. Hasta serum K⁺ seviyeleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüplere alınıp 10 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilip, daha sonra Roche HITACHI Cobas 8000 tipi cihazlarda çalışılmıştır. Hastalara ait veriler; hastaların yaşı, gebelik haftası, gebelik sayısı, ek hastalık bilgileri, serum K⁺ seviyeleri, demografik ve klinik özellikleri, dosya kayıtları ve hastane elektronik arşiv veri tabanı olan 'ENLİL HBYS' kullanılarak elde edilmiştir.

3. 1. İstatiksel Analiz

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma), nominal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (frekans ve yüzde) verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi, nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Erken doğuma başlama ile ilişkili değişkenlerin araştırılmasında lojistik regresyon analizi kullanıldı. analizler SAS University Edition 9. 4 programı ile yapıldı. p<0. 05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 256(%29. 2) normal 620(%70. 8) erken doğum eylemi başlamış gebe dahil edildi. Erken doğum eylemi başlamış gebelerin yaşları 28.63 ± 6.15 ve normal gebelerin yaşları 27.64 ± 6.32 idi. Normal gebelerin pariteleri 1.27 ± 1.09 iken bu değer erken doğum eylemi başlamış gebelerde 1.24 ± 1.22 idi. Normal gebelerin gravidaları 2.70 ± 1.44 ve erken doğum eylemi başlamış gebelerin gravidaları 2.79 ± 1.64 olarak bulundu. Gestasyon hafta ortalamaları normal gebelerde 30.02 ± 4.59 , erken doğum eylemi başlamış gebelerde 32.80 ± 4.53 olarak bulundu. **Tablo 8'** ta bu değerlerin istatistiksel karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 8 : EDE ve kontrol grubu gebe kadınların serum yaş, gravida, parite, gestasyonel hafta, potasyum, kalsiyum değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Kontrol Gebeler (n=256)	Erken Doğum (n=620)	p
Yaş	27.64 ± 6.32	28.63 ± 6.15	0.03
Parite	1.27 ± 1.09	1.24 ± 1.22	0.44
Gravida	2.70 ± 1.44	2.79 ± 1.64	0.73
Gestasyonel hafta	30.02 ± 4.59	32.80 ± 4.53	<0.001
Potasyum	4.10 ± 0.30	4.21 ± 0.45	<0.001
Kalsiyum	8.90 ± 0.41	8.92 ± 0.50	0.74

Preterm eylem tanısı alıp, hastaneye yatışı yapılan gebelerin serum potasyum ve kalsiyum düzeyleri araştırıldı. Serum potasyum düzeyi normal gebelerde 4.10 ± 0.30 erken doğum eylemi başlamış gebelerde 4.21 ± 0.45 olarak bulundu. Erken doğum eylemi başlamış gebelerde serum potasyum düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$ **Şekil 4 ve 5**). Serum kalsiyum düzeyleri normal gebelerde 8.90 ± 0.41 , erken doğum eylemi başlamış gebelerde 8.92 ± 0.50 olarak bulundu. Serum kalsiyum düzeyleri arasında her iki grupta anlamlı fark bulunmadı ($p=0.74$ **Tablo 8**).

Serum potasyum düzeyleri referans değerlere göre Düşük, Normal ve Yüksek olarak sınıflandı. Bu sınıflama yapılırken kullanılan referans değerler 3.5-5.1 mmol/l idi. Bu durumda

serum K⁺ düzeylerinin erken doğum eylemi başlamış gebelerin 10(%1. 61)'inde düşük, 594(%95. 81)'inde normal ve 16(%2. 58)'inde yüksek olduğu görüldü. kontrol grubu gebelerde düşük serum potasyum düzeyi 6(%2. 34) kişide bulunurken 249(%97. 27) kişide normal ve 1(%0. 39) kişide yüksekti. Bu dağılımlar her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi (p=0. 08). (Tablo 9)

Tablo 9

Serum Potasyum	Kontrol Gebeler (n=256)	Erken Doğum (n=620)	p
Düşük	10(%1. 61)	6(%2. 34)	0. 08
Normal	594(%95. 81)	249(%97. 27)	
Yüksek	16(%2. 58)	1(%0. 39)	

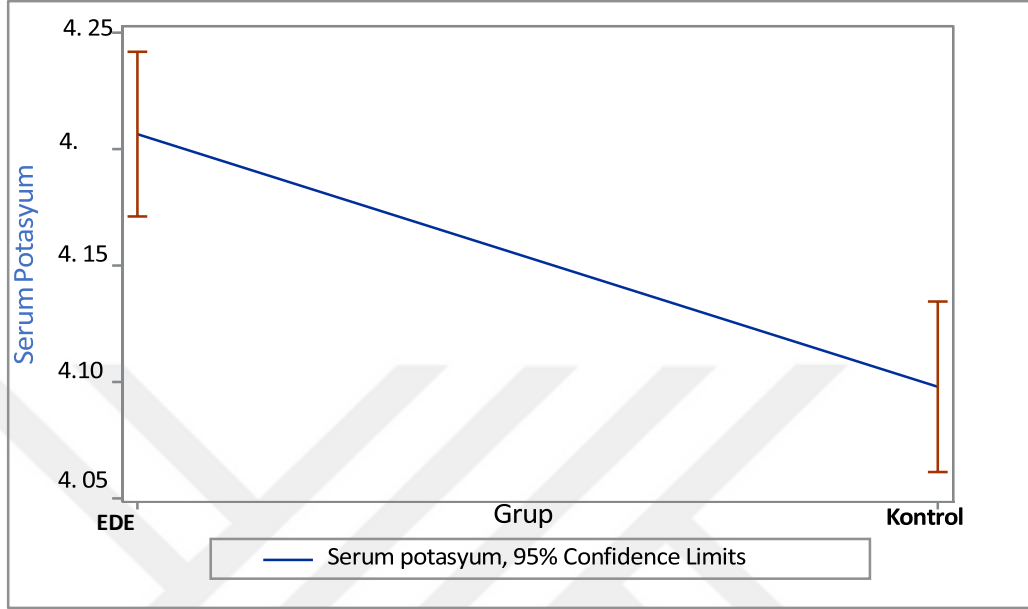
Erken doğum eylemine başlama ile ilgili parametrelerin araştırıldığı adimsal lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu modele gebelerin yaş, parite, gravida, gestasyonel hafta, serum potasyum ve serum kalsiyum değerleri dahil edildi. **Bu model sonucunda yaş (p=0. 01), parite (p=0. 01), gestasyonel hafta (p<0. 001) ve serum potasyum (p=0. 008) değişkenlerinin erken doğum eylemine başlama ile ilişkili olduğu bulundu. Tablo 10'da bu analiz sonucu bulunan odds oranları(%95 güven aralığı) şeklinde gösterilmiştir.**

Yaş 1 birim arttığında erken doğum eylemi oddsu %4 arttığı görüldü. Parite 1 birim arttığında erken doğum eylemi oddsu %18 azaldığı görüldü. Gestasyonel hafta 1 birim artınca erken doğum eylemi ods değerinin %13 arttığı görüldü. **Serum potasyum düzeyi 1 birim arttığında ise erken doğum eylemi ods değeri nin%74 arttığı izlendi.**

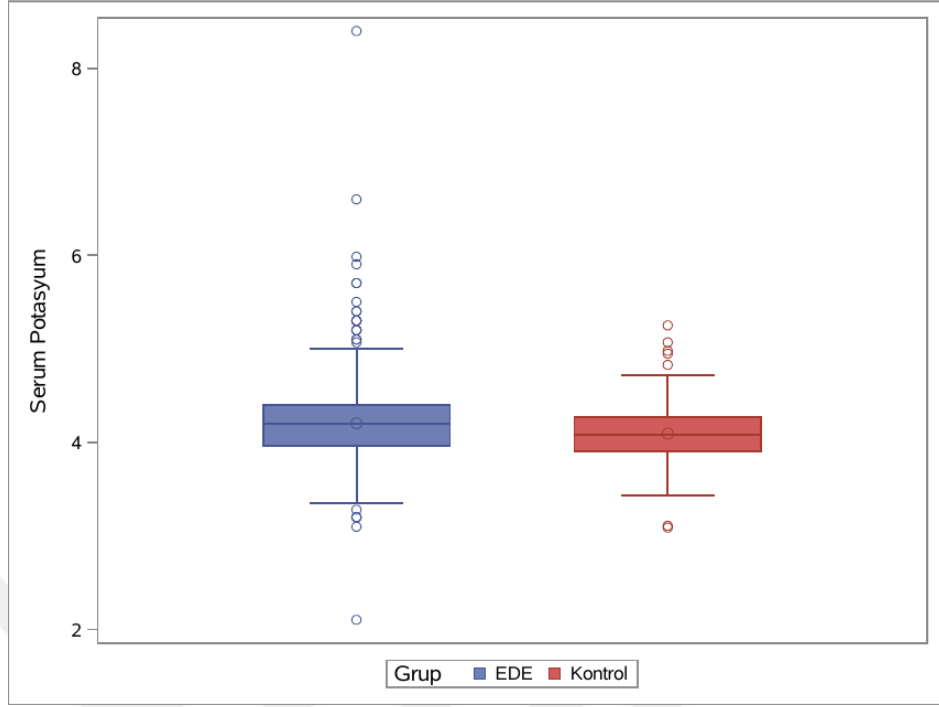
Tablo 10

	Odds Oranı(%95 Güven Aralığı)	p
Yaş	1. 04 (1. 01 - 1. 07)	0. 01
Parite	0. 82 (0. 71 - 0. 96)	0. 01
Gestasyonel hafta	1. 13 (1. 09 - 1. 17)	<0. 001
Serum potasyum	1. 74 (1. 15 - 2. 63)	0. 008

Şekil 4: Erken doğum eyleminde Potasyum düzeyi



Şekil 5: Erken doğum eyleminde Potasyum düzeyi



Çalışmamızda Preterm eylemde olan gebelerin serum K⁺ değerlerini, kontrol grubu gebelerin değerleri ile kıyasladık. **İstatistiksel olarak preterm eylemde olan gebelerin serum K⁺ değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek seyrettiğini saptadık.**

5. TARTIŞMA

TREK-1'in uygun şekilde kontrol edilen ekspresyonu, hamilelik sırasında uterus sessizliğinin düzenlenmesinde önemli bir parametredir. Preterm doğumun önemli etkisi göz önüne alındığında, uterus sessizliğini düzenleyen mekanizmaların net bir şekilde anlaşılmasının geliştirilmesi kritik öneme sahiptir (3).

Bir çalışmada insan miyometriyal hücrelerinde iki gözenekli K + kanalı TREK-1'in fonksiyonel varlığı gösterildi. Preterm doğum yapan hastalarda yapılan son genetik çalışmalar, uterus sükunetinin sürdürülmesini araştırmak için yeni bir fırsat açmıştır (23). Son araştırmalarda gerilme ile (uterin distansiyon) indüklenen potasyum kanalı olan TREK-1 in gebelik sırasında uterusun gevşemesinde potansiyel role sahip olduğu ve uterin sessizliğin korunmasında rol aldığı düşünülmüştür. TREK-1 in doğum ve erken doğum ile ilişkili olduğu ve erken doğumun daha iyi anlaşılmasına yol açabileceği, erken doğumun tedavisinde yeni hedef olabileceği düşünülmüştür (2). Gerilim ile indüklenen TREK-1 kanallarının açılması uyarılabilirliği azaltırken, kapanması zar depolarizasyonuna yol açar ve uyarılabilirliği artırır. Preterm eylemde gerilim ile açılan TREK-1 kanalı membran potansiyelini dengede tutmak için K⁺u hücre içinden dışına pompalayacağı için, hücre içinde K⁺ seviyesinin azalmasını, aksine hücre dışında (yani serumda) artmasını beklenir. Bu mekanizmaya esasen, bizim çalışmamız sonucu olarak elde ettiğimiz değerler de anlamlı bulunmuştur. **Çalışmamızdaki verilerimize göre preterm eylemde olan kadınların serum K⁺ değerleri kontrol grubuna göre yüksek seyretmektedir (Tablo 7)**. Daha geniş araştırmalar ile preterm eylemde olan gebelerin serum K⁺ değerlerinin bizim araştırmamıza benzer şekilde yüksek seyretmesi tespit edilirse, bu durum preterm eylem tedavisine katkı sağlayabilir. Preterm tedavisinde K⁺ kanal açıcılar uterin kontraksiyonları inhibe etseler de, kardiovasküler yan etkileri nedeniyle hali hazırda kullanılmamaktadır ancak yakın bir gelecekte obstetri pratiğinde yerlerini alacaktır (55).

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda TREK-1 kanalı işleyişinin, preterm eylemde olan kadının serum K⁺ seviyeleri arasındaki ilişkisini inceledik. Çalışmamızın istatistiksel sonuçlarına göre preterm eylemde olan gebelerdeki serum K⁺ seviyeleri kontrol grubu gebelerden anlamlı şekilde yüksek seyretmektedir (**Tablo 7**). Ancak bu değerler referans aralığı arasında bulunmaktadır (3. 5-5. 1 mmol/l)

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonucun klinik olarak daha geniş çalışmalar ile araştırılmasında fayda olduğunu ve bu araştırmaların preterm eylem tedavisinin düzenlenmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hamilelik sırasında miyometriyal sessizliğin doğru düzenlenmesinde TREK-1 kanal ekspresyonunun ve aktivitesinin spesifik rolünü tanımlamak ve serum K⁺ seviyesi ile preterm doğum arasındaki ilişkinin daha geniş araştırılması gereklidir. Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde iki yıllık retrospektif veriler taranarak karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamız tek başına yeterli değildir, preterm eylem ile serum K⁺ seviyeleri arasındaki ilişkinin anlaşılmasında ileri ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Beck, S., et al., The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010. 88: p. 31-38.
2. Buxton, I. L., et al., A role of stretch-activated potassium currents in the regulation of uterine smooth muscle contraction. *Acta pharmacologica Sinica*, 2011. 32(6): p. 758-764.
3. Yin, Z., et al., Prolonged stretching in the late-late pregnant rat uterus inhibits contractions through potassium channel TREK-1. 2020.
4. Smith, R., *Parturition*. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(3): p. 271-283.
5. Renthall, N. E., C. W. Koriand'r, and C. R. Mendelson, *MicroRNAs—mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013. 9(7): p. 391.
6. Yin, Z., et al., Increased MMPs expression and decreased contraction in the rat myometrium during pregnancy and in response to prolonged stretch and sex hormones. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2012. 303(1): p. E55-E70.
7. Siemian, J. N., et al., The imidazoline I2 receptor agonist 2-BFI attenuates hypersensitivity and spinal neuroinflammation in a rat model of neuropathic pain. *Biochemical pharmacology*, 2018. 153: p. 260-268.
8. Noble, K., et al., A review of recent insights into the role of the sarcoplasmic reticulum and Ca entry in uterine smooth muscle. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009. 144: p. S11-S19.
9. Brainard, A. M., V. P. Korovkina, and S. K. England. Potassium channels and uterine function. in *Seminars in cell & developmental biology*. 2007. Elsevier.
10. Li, Q. and M. Sun, *Effects of potassium ion channels in term pregnant myometrium*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2012. 38(2): p. 479-479.

11. Buxton, I. L., C. A. Singer, and J. N. Tichenor, Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor. *PloS one*, 2010. 5(8): p. e12372.
12. Monaghan, K., et al., The stretch- dependent potassium channel TREK- 1 and its function in murine myometrium. *The Journal of physiology*, 2011. 589(5): p. 1221-1233.
13. Yin, Z., et al., Progesterone inhibits contraction and increases TREK-1 potassium channel expression in late pregnant rat uterus. *Oncotarget*, 2018. 9(1): p. 651.
14. Terzidou, V., et al., Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(1): p. 237-246.
15. Mohan, A. R., et al., The effect of mechanical stretch on cyclooxygenase type 2 expression and activator protein-1 and nuclear factor- κ B activity in human amnion cells. *Endocrinology*, 2007. 148(4): p. 1850-1857.
16. Li, Y., et al., Stretch activates human myometrium via ERK, caldesmon and focal adhesion signaling. *PloS one*, 2009. 4(10): p. e7489.
17. Heyman, N. S., et al., TREK-1 currents in smooth muscle cells from pregnant human myometrium. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2013. 305(6): p. C632-C642.
18. Enyeart, J. A., H. Liu, and J. J. Enyeart, cAMP analogs and their metabolites enhance TREK-1 mRNA and K⁺ current expression in adrenocortical cells. *Molecular pharmacology*, 2010. 77(3): p. 469-482.
19. Enyeart, J. J., H. Liu, and J. A. Enyeart, Evidence for cAMP-independent bTREK-1 inhibition by ACTH and NPS-ACTH in adrenocortical cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 2012. 348(1): p. 305-312.
20. Segal-Hayoun, Y., A. Cohen, and N. Zilberberg, Molecular mechanisms underlying membrane-potential-mediated regulation of neuronal K₂P_{2.1} channels. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2010. 43(1): p. 117-126.

21. Patel, A. J., et al., A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K⁺ channel. *The EMBO journal*, 1998. **17**(15): p. 4283-4290.
22. Price, S. A. and A. L. Bernal, Uterine quiescence: the role of cyclic AMP. *Experimental physiology*, 2001. **86**(2): p. 265-272.
23. Wu, Y. -Y., C. A. Singer, and I. L. Buxton, Variants of stretch-activated two-pore potassium channel TREK-1 associated with preterm labor in humans. *Biology of reproduction*, 2012. **87**(4): p. 96, 1-9.
24. Simhan, N., PRACTICE BULLETIN SUMMARY.
25. Blencowe, H., et al., Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*, 2013. **10**(1): p. 1-14.
26. Lyons, C. A. and T. J. Garite, Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2002. **45**(1): p. 35-41.
27. Cunningham, F., et al., Overview of obstetrics. *Williams obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
28. Suhag, A., Preterm birth prevention in asymptomatic women. *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 3rd ed. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2017: p. 193-212.
29. Goldenberg, R. L., 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. American journal of public health*, 1998. **88**(2): p. 233-238.
30. Manuck, T. A., Refining pharmacologic research to prevent and treat spontaneous preterm birth. *Frontiers in pharmacology*, 2017. **8**: p. 118.
31. Moore Simas, T. A., et al., Institute of medicine 2009 gestational weight gain guideline knowledge: survey of obstetrics/gynecology and family medicine residents of the United States. *Birth*, 2013. **40**(4): p. 237-246.

32. Romero, R., et al. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2014. Elsevier.

33. Meis, P., et al., National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003. **348**(24): p. 2379-2385.

34. Practice, C. o. O., The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstetrics and gynecology*, 2015. **125**(5): p. 1268-1271.

35. Berghella, V., et al., Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. **25**(11): p. 2287-2290.

36. Saccone, G., et al., Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta- analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2017. **36**(8): p. 1535-1543.

37. Conde-Agudelo, A., et al., Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018. **219**(1): p. 10-25.

38. Saccone, G., et al., Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial. *Jama*, 2017. **318**(23): p. 2317-2324.

39. Miller, E. S., et al., Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 2014. **123**(6): p. 1311-1316.

40. Awwad, J., et al., A randomised controlled double- blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015. **122**(1): p. 71-79.

41. Dodd, J. M., et al., Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10).

42. Li, C., J. Shen, and K. Hua, Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2019. **220**(6): p. 543-557. e1.

43. Romero, R., et al., Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2017. **49**(3): p. 303-314.

44. Goya, M., et al., Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. **214**(2): p. 145-152.

45. Liem, S., et al., Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology international*, 2013. **2013**.

46. Obstetricians, A. C. o. and Gynecologists, Management of preterm labor. *ACOG practice bulletin no 43. Obstet Gynecol*, 2003. **101**(5 Pt 1): p. 1039-47.

47. Practice, A. C. o. O., ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics and gynecology*, 2011. **117**(2 Pt 1): p. 422-424.

48. Practice, A. C. o. O. and S. f. M. -F. Medicine, Committee opinion No. 573: magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol*, 2013. **122**: p. 727-728.

49. Waters, T. P. and B. M. Mercer, The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. **201**(3): p. 230-240.

50. Igbiosa, I., et al., Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017. **17**(1): p. 1-5.

51. Kenyon, S., D. Taylor, and M. W. TARNOW, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. 2001.

52. Lee, J., et al., A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. **29**(5): p. 707-720.

53. Chang, K. H. -J., et al., Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017. **30**(18): p. 2212-2218.

54. ALTAY, M., 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): p. 118-130.

55. Cunningham, F., et al., *Williams obstetrics*, 24e. 2014: Mcgraw-hill.