



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PROGESTERONUN GEBELİKTEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami OĞUZ

AMASYA – AĞUSTOS 2025

T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PROGESTERONUN GEBELİKTEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami OĞUZ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Osman Fadıl KARA

AMASYA – AĞUSTOS 2025

TEZ ONAY SAYFASI

Dr. Sami OĞUZ tarafından hazırlanan “PROGESTERONUN GEBELİKTEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı çalışma aşağıda jüri tarafından/...../2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği ile Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri

İmza

Danışman: Prof.Dr. Osman Fadıl KARA

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Harun Tolga DURAN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Sezai KANTAR

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini ve yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../.../2025

Prof. Dr. Cafer POLAT

Tıp Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlamış olduğum tez çalışmada;

- Tez içerisinde sunmuş olduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun bir biçimde sunduğumu,
- Atıfta bulunmuş olduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanmış olduğum verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunmuş olduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

.../.../2025

Dr. Sami OĞUZ

ÖZET**PROGESTERONUN GEBELİKTEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ****Sami OĞUZ****Amasya Üniveristesi Tıp Fakültesi****Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi,****Ağustos 2025****Danışman: Prof. Dr. Osman Fadıl KARA**

Amaç: Progesteron gebeliğin oluşmasında ve idamesinde kritik rol oynar. Term doğumun gerçekleşmesi için gerekli uterin kasılmaları düzenleyen hormonal mekanizmaların zamansız tetiklenmesi preterm eyleme neden olur. Bu nedenle preterm eylem tehdidinde progesteron hormon tedavisi önerilmektedir. Yine de bu hormonal mekanizmalar hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada doğumu başlamış term ve preterm gebelerin serum progesteron düzeylerini doğumu başlamamış term ve preterm gebelerin serum progesteron düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal-Metod: Bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. 69 term (grup 1) ve 65 preterm (grup 4) doğumu başlamış gebenin demografik özellikleri, obstetrik-neonatal sonuçları ve serum progesteron sonuçları sırasıyla doğumu başlamamış 69 term (grup 3) ve 65 preterm (grup 2) gebenin sonuçlarıyla ve dört grup kendi içinde olacak şekilde karşılaştırıldı. Serum progesteron düzeyleri grupların yaşları dekatlara ve vücut kitle indekslerine (VKI) göre ayrılarak ayrıca değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında ve ikili karşılaştırılmasında obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark yoktu. Serum progesteron düzeyi en düşük grup 2(b) de sonra sırasıyla grup 3(c)'de sonra grup 1(a)'deydi. ($p<.001$; $a>b$; $a>c$; $a<d$; $b<d$; $c<d$) En

yüksek serum düzeyi grup 4(d) deydi. Serum progesteron düzeyi yaş ile değil ama VKI ile korelasyon gösterdi. ($p<0,001$).

Sonuç: Serum progesteron düzeyinin azalması doğumu başlatan hormonal mekanizmaların tetiklenmesine neden olur. Kilo artışı progesteron seviyesinin azalmasına, doğumun erken başlamasına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Doğum, preterm eylem, progesteron, obstetrik-neonatal sonuçlar



ABSTRACT**EVALUATION OF THE ROLE OF PROGESTERON IN PREGNANCY****Dr. Sami OĞUZ****Amasya University, Faculty of Medicine****Department of Obstetrics and Gynecology Specialization Thesis****August/2025****Supervisor: Prof. Dr. Osman Fadıl KARA**

Objective: Progesterone plays a critical role in the establishment and maintenance of pregnancy. The untimely activation of hormonal mechanisms that regulate uterine contractions necessary for term delivery may lead to preterm labor. Therefore, progesterone hormone therapy is recommended in cases of threatened preterm labor. However, there is still insufficient knowledge regarding these hormonal mechanisms. This study aims to compare the serum progesterone levels of term and preterm pregnant women who have gone into labor with those who have not yet gone into labor, in both term and preterm pregnancies.

Material and Method: This is a prospective controlled study. The demographic characteristics, obstetric-neonatal outcomes, and serum progesterone levels of 69 term (group 1) and 65 preterm (group 4) pregnant women who had gone into labor were compared with those of 69 term (group 3) and 65 preterm (group 2) pregnant women who had not gone into labor. Comparisons were also made within and between the four groups. Serum progesterone levels were also evaluated based on age (in decades) and body mass index (BMI).

Result: There was no statistically significant difference in obstetric and neonatal outcomes between the groups or in pairwise comparisons. The lowest serum progesterone level was observed in group 2 (b), followed by group 3 (c), and then group 1 (a) ($p < 0.001$; $a > b$; $a > c$; $a < d$; $b < d$; $c < d$). The highest serum progesterone level was found in group 4 (d). Serum progesterone levels showed no correlation with age, but were significantly correlated with BMI ($p < 0.001$).

Conclusion: A decrease in serum progesterone levels may trigger the hormonal mechanisms that initiate labor. Weight gain may lead to a decrease in progesterone levels and may contribute to the earlier onset of labor.

Keywords: Labor, preterm labor, progesterone, obstetric-neonatal outcomes



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğiyle bana her zaman yol gösteren, akademik ve mesleki rehberliğinden büyük ölçüde faydalandığım tez danışmanım ve kliniğimizin değerli bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Osman Fadıl KARA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle beni cesaretlendiren, cerrahi disiplini kazanmamda büyük emeği olan, desteğini her koşulda hissettiren, tezimin şekillenmesi ve gelişmesinde büyük katkı sağlayan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca gelişimime katkı sağlamış, tecrübelerinden, bilgilerinden, yaklaşımlarından faydalandığım değerli abilerim Dr. Öğr. Üyesi Ruhi DOĞAN, Dr. Mustafa BOYACI, Dr. Ali AKKOYUNLU, Dr. Öğr. Üyesi Serhan KÜTÜK, Dr. Gökhan BAYANMELEK ve değerli ablam Dr. Fatmanur YAŞA'ya, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman ışık tutan, tez yazma sürecimde emeğini esirgemeyen sevgili ablam Dr. Beyza ÖZKALKAN GÜVEN'e, saygıdeğer kıdemlilerim Dr. Cahide Nur SELVEROĞLU ve Dr. Zehra Dilara ÜYÜK ve asistan arkadaşım Dr. İlknur BAĞIŞLAR'a; uzmanlık eğitimim sürecinde gelişimime katkıda bulunan bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Banuhan ŞAHİN, Dr. Bedri Burak SUCU, Dr. Sabiha Nur ÖZMEN, Dr. Hüseyin TURAP, Dr. Öğr. Üyesi Sezai KANTAR, Dr. Öğr. Üyesi Suat EVİRGİN, Dr. Fatıma TÜRKER ve Dr. Yavuz CAN'a birlikte çalışmaktan güven duyduğum, büyük bir fedakarlık ve özveriyle çalışan Ebe Hatice ESER HÜNÜK ve değerli eşi Dr. Oğuzhan HÜNÜK'e, huzur ve güven ortamında ekip ruhuyla çalıştığımız sevgili ameliyathane ve servis hemşirelerimiz, doğumhane ekibimiz, tekniker arkadaşlarımız, sekreterlerimiz ve personelimize teşekkür ederim.

Üzerimde sonsuz emeği olan sevgili anneme, bana her zaman inanan, hayatım boyunca en büyük destekçim olan babama, koşulsuz sevgilerini daima hissettiren biricik ablama ve enişteme, her zaman sevgi ve anlayışla yaklaşan, desteklerini esirgemeyen Zeliha annem, Mahmut babam ve abi olmamı sağlayan kız kardeşlerim Şeyma ve Zeynep'e gönülden teşekkür ederim.

Ve en büyük teşekkür ise hayat arkadaşım, canım eşim, Sena Nur ŞAHİN OĞUZ'a... Bu yolculuk boyunca bana sabırla, sevgiyle ve anlayışla eşlik ettiği için en zorlu zamanlarımda bile beni cesaretlendirip hep yanımda durduğu için çok teşekkür ederim. Varlığın en büyük motivasyon kaynağım, bu yol seninle güzel.

Dr. Sami OĞUZ
Ağustos 2025, AMASYA

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	13
GENEL BİLGİLER.....	2
1. PROGESTERON	2
1.1 Progesteron nedir?.....	2
1.2 Progesteronun Etki Mekanizması	3
1.3 Gebelikte Progesteronun İşlevi.....	4
1.4 Progesteronun Tedavideki Rolü.....	5
1.5 Progesteron Türevleri ve Uygulama Yöntemleri.....	5
2. Erken Doğum	8
2.1 Erken Doğumun Tanımı.....	8
2.2 Erken Doğumun Epidemiyolojisi	9
2.3 Erken Doğumun Patofizyolojisi	9
2.3.2 Preterm eylem.....	11
2.3.3 Maternal Enfeksiyon ve Enflamasyon	11
2.3.4 Hormonal Değişikler ve Maternal-Fetal Stres.....	13
2.3.5 Desidual Kanama.....	14
2.3.6 Uterus Distansiyonu ve Servikal Disfonksiyon	15
2.4 Preterm Doğum Risk Faktörleri	15

2.4.1 Maternal Karakteristik Risk Faktörleri	15
2.4.2 Mevcut Gebeliğin Risk Faktörleri.....	19
2.4.3 Mevcut Gebeliğin Özellikleri ve Maternal Hastalıklar	19
2.5 Preterm Doğumun Öngörüsü	21
2.5.2 Preterm Eylem Semptomları.....	22
2.5.3 Ultrasonografik Değerlendirme	22
2.5.4 Fetal Fibronektin (fFN):	24
3. ERKEN DOĞUMUN ÖNLENMESİ.....	24
3.1 Genel Önlemler	24
3.1.1 Servikal kısalık durumunda (USG'ye göre) Önlemler	24
3.1.2 Öyküye Göre Uygulanan Önlemler.....	25
3.2 Progesteron Kullanımı İçin Öneriler	27
4. Erken Membran Ruptürü Tanısı ve Yönetimi.....	27
4.1 Antimikrobiyal Tedavi	28
4.1.1 Grup B Streptokok profilaksisinde kullanılabilecek antibiyotikler.....	29
4.2 Erken Doğum Eylemi Tedavi Yönetimi	29
4.2.1 Antenatal Kortikosteroidler	29
4.3 TOKOLİTİK TEDAVİ.....	30
4.3.1 Non-selektif siklo-oksijenaz (COX) İnhibitörleri (indometazin, sulindak, nimesulid)	30
4.3.2 Kalsiyum kanal blokerleri	30
4.3.3 Beta agonistler (ritodrin, terbutalin, salbutamol, heksoprenalin)	31
4.3.4 Oksitosin reseptör antagonistleri	31
4.3.5 Magnezyum sülfat.....	31
4.3.6 Nitrik oksit donörleri	32
MATERYAL VE METOT	33
BULGULAR	36
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ	48
KAYNAKÇA.....	49



TABLO DİZİNİ

Tablo 1.5 1 Progestinlerin Sınıflandırılması	7
Tablo 2.3 1: Erken Doğumun Patofizyolojisi.....	11
Tablo 2.5 1 Bishop Skoru.....	21
Tablo 4.2.1 Antenatal Kortikosteroid Uygulaması	30
Tablo 1. Gruplara ait sosyodemografik özelliklerin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması.....	37
Tablo 2. Tüm gruplara ait obstetrik ve yenidoğan özelliklerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması.....	39
Tablo 3. Tüm gruplara ait serum progesteron değerlerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması.....	40
Tablo 4. BKİ'ne göre progesteron değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	40
Tablo 5. Yaş dekatlarına göre progesteron değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	41
Tablo 6: Gruplara göre progesteron değeri ile BKİ ve yaş arasındaki ilişki.....	42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. 1: Progesteron Hormonu	2
Şekil 1. 2: Progesteronun Biyosentezi	3
Şekil 2.3.4 1: Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal Aksı (HPA Aksı)	14
Şekil 2.5.3 1: TVUSG ile Servikal Uzunluk Ölçümü.....	23
Şekil 2.5.3 2: Servikal Uzunluk ile İnternal Os Arasındaki Değişiklikler	24
Şekil 3.1.2 1: Mcdonald Servikal Serklaj.....	26
Figüre 1: Beden kitle indekslerine göre serum progesteron seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

PR
cAMP
NOS
LH
CL
CPS
TNF- α
MMP
HPA
CRH
DHEA-S
VEGF
CRP
NST
GBS
EMR
COX
fFN
NK
ACOG

TVUSG
LEEP

17-OH-PC

KISALTMALAR

Progesteron Reseptörü
Siklik adenosin monofosfat
Nitrik Oksit Sentaz
Luteal Faz
Korpus Luteum
Lipopolisakkarit
Tümör Nekrozis Faktör
Matriks metaloproteinazlar
Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
Kortikotropin Releasing Hormon
Dehidroepiandrosteron Sülfat
Vasküler Endotelial Growth Factor
C-reaktif Protein
Non-stres test
Grup B Streptokok
Erken Membran Ruptürü
Non-selektif siklo-oksijenaz
Fetal Fibronektin
Doğal Kâtil Hücreler
American College of Obstetricians and
Gynaecologists
Transvaginal Ultrason
Servikal Loop Electrosurgical Excision
Procedure
17-Hidroksiprogesteron kaproat

GİRİŞ VE AMAÇ

Uterus, gebelik boyunca kapsamlı yapısal yeniden şekillenme ve fonksiyonel adaptasyondan geçer. Fetal büyümeye uyum sağlamak için miyometriyum, farklı evrelerde düz kas hücrelerinin hiperplazisi ve hipertrofisi yoluyla boyutunu genişletir (1, 2).

Progesteron, üreme sürecinin büyük çoğunluğunda merkezi rol oynar. Gebeliği sürdürmede kritik öneme sahiptir. Endometrial stromal hücrelerde desidualizasyon sürecini ve myometrial düz kas hücrelerinde uterusun stabilizasyonunu sağlar (3). Progesteron reseptörü üzerine bağlanarak sinyalleri iletir ve miyometriyumdaki kasılma ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini sağlar. Progesteronun işlevsiz sinyalleşmesi, erken doğum dahil olmak üzere gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (4).

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanır ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenidir (5). Preterm doğumdan kaynaklanan prematüre bebeklerde retinopati, sarılık, anemi, enfeksiyonlar, solunum sıkıntısı, nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler defektler ve nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar yaşanır (6). Preterm doğum gebeliklerin %5-18'ini komplike eder (7). Preterm eylemin patolojik sürecinde birden fazla etkenden bahsedilir. Preterm eylem tehdidinin %70'i preterm doğum ile sonuçlanır (8). Preterm eylemin önlenmesi zor, tedavisi tartışmalıdır. İntra-amniotik enfeksiyon, desidual yaşlanma ve maternal-fetal toleransın bozulması preterm eylem patofizyolojisinde rol oynar. Preterm doğumu önlemede progestojen tedavisinin başarısı progesteronun bu süreçte etkisinin araştırılmasını anlamlı kılmaktadır (7).

Progesteronun gebeliğin sonlarında desiduayı korumadaki rolünü anlamak için daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu ve özellikle uterusda termde prostaglandin üretimini artıran mekanizmalara odaklanması gerektiğini ileri süren çalışmalar vardır (3).

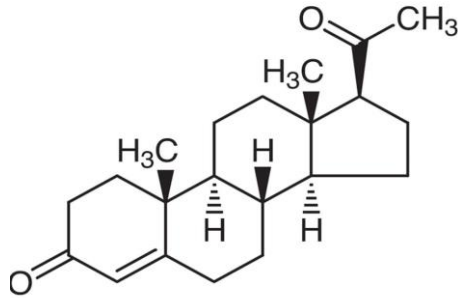
Bu çalışmada hem term hem de preterm haftalardaki gebelerin serum progesteron düzeylerini travay esnasındaki term ve preterm gebeliklerin serum progesteron düzeyleriyle karşılaştırılması planlandı.

GENEL BİLGİLER

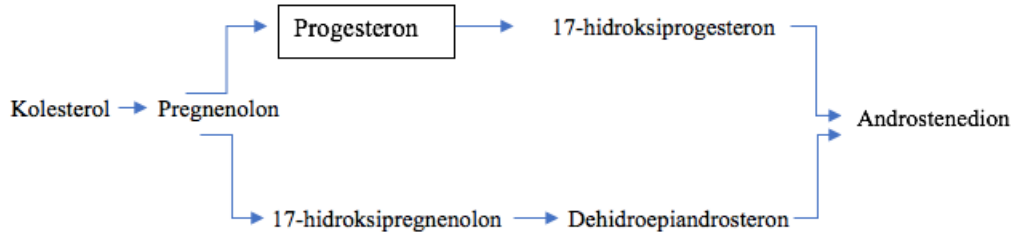
1. PROGESTERON

1.1 Progesteron nedir?

Progesteron kolesterol türevi steroid bir hormondur. 21 karbonlu pregnenolondan sentezlenir. Progesteron korpus luteum, adrenal korteks ve gebelik durumunda plasenta tarafından sentezlenir. Erkeklerde testisler ve adrenal korteks tarafından üretilir. Ovaryan dokularda progesteronun biyosentezi asetattan kolesterol; kolesterolden de pregnenolon üretimi şeklinde gerçekleşir (9). Kolesterolden pregnenolon sentezinde sorumlu enzim sitokrom p450scc'dir. Pregnenolondan progesteron 3-betahidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile sentezlenir.



Şekil 1. 1: Progesteron Hormonu



Şekil 1. 2: Progesteronun Biyosentezi

Preovulatar fazda progesteronun üretimi günde 1mg'ın altındadır. Luteal fazda ise günde 20-30 mg arasında üretilmektedir. Progesteron vücutta %80'i albümine, %18'i kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlı olarak bulunurken %2'si ise serbest olarak bulunur. Karaciğerde pregnandiole çevrilen progesteron, glukuronik asitle konjüge edilerek idrar ile vücuttan atılır.

1.2 Progesteronun Etki Mekanizması

Progesteron doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılır. Doğal formu mikronize şeklinde üretilmektedir. Oral veya vajinal olarak kullanılabilir. Progesteronun doğal formunun oral emilimi hızlıdır. Ancak karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için biyoyararlanımı düşüktür. Karaciğerde metabolitlerine ayrılan progesteron, ara ürün olarak allopregnenolonu oluşturmaktadır. Allopegnenelon vücutta GABA türevi etki gösterdiği için yorgunluk ve uyku haline neden olur. Vajinal uygulamada da emilimi gerçekleşmektedir. Aynı zamanda karaciğer metabolizmasına daha az uğradığı için biyoyararlanımı oral kullanıma oranla daha yüksektir (10).

Sentetik progesteronlar ise oral yoldan hızlı emilirler. Biyoyararlanımı daha yüksektir. Karaciğerden metabolize edilip, idrar ile atılırlar. Sentetik progestinlerin büyük bir kısmı kombine oral kontraseptif preparatlarında kullanılmak için üretilmiştir (10).

Progesteron fizyolojik etkisini reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. İki farklı progesteron reseptörü (PR) bulunmaktadır. Bunlar PR-A ve PR-B'dir. PR-A uterus ve overlerin fizyolojik fonksiyonları için gereklidir. PR-B ise meme gelişiminde etkin rol alır. PR-A

inhibitör, PR-B aktivator yönde etki gösterir. Progesteron memede lobül ve alveol gelişimini uyarırken, duktal doku farklılaşmasında ve laktasyonda sekresyonu destekler.

Progesteron siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırarak ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini uyararak uterusun kasılmasını azaltır. Gebeliğin devamını sağlar (11). Endometriyumu kalınlaştırarak implantasyonun oluşmasında etkin rol oynar (12).

Buna ek olarak immünsüpresif etkisi ile T hücre inhibisyonu, NK hücre aktivasyonu ile embriyo üzerindeki maternal immünitenin yol açabileceği embriyo rejeksiyonunu engeller (13).

Progesteron, hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinde feedback etkisi gösterir. Yüksek dozlarda progesteron, luteal faz (LH) salınımını baskılar, östrojenin inhibe edici etkisini güçlendirir ve bu şekilde ovulasyonu önler. Ovulasyonda bazal vücut ısısının artışında etkili olan hormon progesterondur (14). Ovulasyon döneminde LH pikinden sonra serum progesteron seviyeleri artar (15).

Luteal fazda ve erken gebelik döneminde serum progesteron seviyesi 10-35 ng/ml arasında gözlemlenir. Serum progesteron seviyesindeki eksiklik endometriyal olgunlaşmayı geciktirerek başarısız veya geç implantasyona sebep olabilir. Korpus luteum devamlılığı için LH salınımının sürekliliği gereklidir (16). İmplantasyonun gecikmesi korpus luteumun etkisini azaltarak fertilizasyonu olumsuz yönde etkiler (17).

1.3 Gebelikte Progesteronun İşlevi

Progesteron, gebelik sürecinde temel bir hormondur. Fertilizasyondan, doğuma kadar etkin bir rol oynar. Gebeliğin normal şekilde devam edebilmesi için başarılı bir implantasyon gerekmektedir. Başarılı bir implantasyon için endometriyum proliferasyonu ve embriyo kalitesi arasındaki senkronizasyon önemlidir (18). Fertilizasyondan 5-6 gün sonra implantasyon gerçekleşmektedir (19). Progesteron gebeliğin 8. haftasına kadar korpus luteumdan salgılanır (20). Gebeliğin 8-10. haftadan itibaren plasenta tarafından üretilir (21). Gebeliğin 10. haftasına kadar maternal dolaşımda progesteron seviyesi 10-20 ng/ml seviyesinde olması beklenir. 10. haftadan itibaren progesteron seviyesi giderek

artar. Term gebelikte progesteron düzeyi genellikle 100-200 ng/ml aralığında bulunur. Plasenta, günde yaklaşık 250 mg progesteron üretir (22).

Progesteronun gebeliği sürdürmedeki en önemli görevi miyometriyum kasılmalarını engellemektir. Bu sayede erken doğumu önler. Progesteronun geri çekilmesiyle serum progesteron düzeyi azalır (20). Azalan progesteron düzeyi ve progesteron reseptör sinyal değişiklikleri ile doğum süreci başlar.

1.4 Progesteronun Tedavideki Rolü

Gebelikte progesteron kullanımı yaygındır. Luteal faz defekti, abortus, cerrahi müdahaleler sonrası (servikal serklaj), preterm doğumu engellemede kullanılır.

Korpus luteumun yeterli progesteron üretmemesi başarısız veya geç implantasyon endikasyon durumunda progesteron kullanılır. Endometriumun yeterli kalınlık artışına ulaşamaması ve hiperandrojenemik durumlar veya foliküler fazda kalitesiz oosit gelişiminin östrojen sekresyonu ve azalmış progesteron seviyesinin korpus luteum fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemesi sonucunda da progesteron kullanımı mevcuttur.

Literatürde, birinci trimesterde subkoryonik hematoma ve vajinal kanama ile ilişkili komplikasyonların önlenmesine yönelik etkisi kanıtlanmış bir progesteron tedavisi bulunmamaktadır. Buna rağmen, birçok hekim ilk trimesterdeki kanamalarda progesteronu tedavi amacıyla kullanmaktadır. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalarda ise erken doğum ve düşük doğum ağırlığını önlemek için koruyucu amaçlı progesteron tedavisi uygulanmaktadır (23).

1.5 Progesteron Türevleri ve Uygulama Yöntemleri

Progesteron doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılır. Sentetik progesteronlar doğal progesteronların etkilerini taklit eder. Sentetik progesteronların bir diğer adı progestinlerdir (23).

Retroprogesteron	*Didrogesteron
Progesteron türevleri	*Medrogeston
17α-hidroksiprogesteron türevleri	*Medroksiprogesteron asetat *Megestrol asetat *Klormadinon asetat *Siproteron asetat
17α-hidroksinorprogesteron türevleri	*Gestonoron kaproat *Nomegestrol asetat
19-norprogesteron türevleri	*Demegeston *Promegeston *Trimegeston *Nesteron

19-nortestosteron türevleri	*Norethisteron (norethindron) *Norethisteron asetat *Linestrenol *Etinodiol asetat *Norethinodrel *Norgestrel *Levonorgestrel *Desogestrel *Etenogestrel *Gestoden *Norgestimat *Dienogest
Spironolakton türevleri	*Drospirenon

Tablo 1.5 1 Progestinlerin Sınıflandırılması

Progesteronun oral, vajinal, intramusküler, subkutan, rektal, topikal, intrauterin yollardan kullanımı mevcuttur. Gebelikte oral, vajinal ve intramuskuler yoldan kullanımı tercih edilmektedir.

İntramusküler yolla uygulamada 12,5-25-50 mg veya 100 mg arasında günlük olarak tedavi seçenekleri vardır. Ayrıca günlük intramuskuler progesteron uygulanabilir.

Oral progesteron formları arasında didrogesteron genellikle günde 3 kez 10 mg, medroksiprogesteron asetat ise günlük 10-40 mg dozunda uygulanır. Mikronize oral formlar ise 300 mg olarak günde 1-2 kez ya da 200 mg dozunda günde 2-3 kez kullanılabilir. Vajinal kullanımda ise progesteronun krem formu 50-100 mg dozunda günde 2-4 kez, mikronize formu ise günde 2-3 kez önerilmektedir. Ayrıca, yavaş salımlı vajinal jellerin 90 mg dozunda günde 1-2 kez kullanılması tavsiye edilir (24).

2. Erken Doğum

2.1 Erken Doğumun Tanımı

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanır ve neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Preterm doğumların insidansının bölgesel ve sosyoekonomik farklılıklara bağlı olarak değişmektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde preterm doğum oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Preterm doğumların nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Preterm doğum nedenleri multifaktöriyel olup, enfeksiyonlar, maternal stres, kronik hastalıklar, gebelik komplikasyonları, genetik değişiklikler ve çevresel faktörler etkilemektedir (25).

Erken doğumların, yenidoğan ölümlerinin %70'ine ve bebek ölümlerinin %36'sına neden olduğu; ayrıca çocuklardaki nörolojik bozuklukların %25 ila %50'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (26).

Erken doğum eylemi, gebeliğin 21 – 37 hafta aralığında, düzenli uterus kontraksiyonlarına eşlik eden servikal dilatasyon veya silinmede değişiklik, ya da ilk başvuruda düzenli

kontraksiyonlar ve 2 cm'den fazla servikal dilatasyon gibi klinik kriterlere dayanmaktadır (27).

Erken doğumun belirlenmesinde gebelik haftasının doğru bilinmesi önemlidir. Son adet tarihine göre gebelik haftası belirlenmektedir. Gebeliğin 8. haftasına kadar izlenen ultrasonografik ölçümlerde ≥ 5 gün ve 9-12 haftalar arasında yapılan ultrasonografik ölçümlerde ise ≥ 7 günden fazla fark olması durumunda yeni son adet tarihi USG'ye göre belirlenmektedir.

Erken doğumlar gebelik haftasına göre 4 gruba ayrılır:

- 1- 20 0/7 - 27 6/7 hafta: ileri derecede erken doğum (tüm erken doğumların %5, 3'ü),
- 2- 28 0/7 - 31 6/7 hafta: çok erken doğum (tüm erken doğumların %10, 4'ü),
- 3- 32 0/7 – 33 6/7 hafta: orta derecede erken doğum,
- 4- 34 0/7 – 36 6/7 hafta: geç erken doğum olarak gruplandırılır.

2.2 Erken Doğumun Epidemiyolojisi

Dünyada her yıl yaklaşık 15 milyon bebek preterm olarak doğmaktadır. Bu, tüm canlı doğumların yaklaşık %10'una denk gelmektedir. Avrupa'daki bölgelerde %5 iken Afrika'da %18 lere gözlemlenmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde preterm doğum oranları daha yüksektir. Özellikle Sahra Altı Afrika ve Güney Asya'da oranlar, yüksek gelirli ülkelere kıyasla %50 daha fazla olabilir. Gelişmiş ülkelerde de son 20 yılda preterm doğum oranlarında artış izlenmektedir. Bu durumun nedenleri arasında çoğul gebeliklerin artışı, gebelik yaşındaki artış ve obstetrik girişimlerdeki artışa bağlıdır (28).

Türkiye genelinde prematüre doğum oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. 2022 yılı verilerine göre, prematüre doğum oranları %14,9 ile %15,8 arasında değişmektedir (29).

2.3 Erken Doğumun Patofizyolojisi

Patofizyolojik Mekanizma	Detaylar	Etkileyen Faktörler
Maternal Enfeksiyon ve inflamasyon	Enfeksiyon ve inflamasyon, uterusda prostaglandinlerin artışına yol açarak uterin kasılmaları tetikler. Seviksin erken açılmasına neden olur.	İdrar yolu enfeksiyonları, korioamniyonit, sistemik hastalıklar, bakteriyel vajinozis
Hormonal Değişiklikler ve HPA Aks aktivasyonu	Progesteron eksikliği veya reseptör disfonksiyonu, uterus kasılmalarının başlamasına neden olabilir. Maternal ve fetal stres nedeniyle hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksı aktive olur. Kortizol ve prostaglandin düzeyleri artar.	Hormonal bozukluk, psikososyal stres, maternal anksiyete.
Uterus Distansiyonu	Uterusun aşırı kontraksiyonlarında myometrial hücrelerde kontraksiyon uyarıcı sinyaller artar.	Çoğul gebelik, polihidramniyos

Desidual Kanama	Plasental perfüzyon azalması kontraksiyonlara neden olur.	Preeklampsi, Dekolman Plasenta
Servikal Disfonksiyon	Servikal dokudaki kolajen ve elastik liflerin azalması serviksin erken olgunlaşmasına neden olur.	Servikal cerrahi işlemler, genetik yatkınlık

Tablo 2.3 1: Erken Doğumun Patofizyolojisi

2.3.2 Preterm eylem

Multifaktöriyel bir süreçtir. Mekanizmalar birbiriyle etkileşim içerisinde. Erken doğum eylemi birçok etiyojisi olan patolojik bir durumdur.

Spontan erken doğum nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte multifetal gebelik, intra uterin enfeksiyon, kanama, plasental enfarktüs, prematüre servikal dilatasyon, servikal yetmezlik, hidroamnios, uterin fundal anormallikler ve fetal anomaliler spontan preterm doğuma yol açtığı düşünülmektedir.

Endikasyonla gerçekleştirilen erken doğumlar, tüm erken doğumların %20-30'unu oluşturur. Preeklampsi, fetal veya maternal endikasyonlarla yapılan doğumları kapsamaktadır (30).

2.3.3 Maternal Enfeksiyon ve Enflamasyon

Preterm doğuma en sık neden olan etken intrauterin enfeksiyonlardır. Amniyotik sıvı ve uterusu yayılan bakteriyel enfeksiyonlar inflamasyonu başlatabilir (31). Bakteriler intrauterin dokulara;

1-Maternal sistemik enfeksiyonun transplasental transferi

2-Periton boşluğuna fallop tüpleri aracılığıyla retrograt akım

3-Vajina ve serviksten asendan yolla bulaşabilmektedir.

Enfeksiyonlar en sık asendan yolla bulaşmaktadır. Mikroorganizmalar amniyotik keseye serviks, desidua ve amniyotik zarları kolonize ederek ulaşırlar. Preterm doğumun en sık nedeni amniyotik kese bütünlüğünün bozulmadığı intraamniyotik enfeksiyonlardır (32). Toll like reseptörleri bakteriler tarafından açığa çıkan lipopolisakkarit (LPS) veya diğer toksinleri tanırlar. Mononükleer fagositler, desidua hücreler, servikal epitel trofoblastlarda toll like reseptörler bulunur. IL-8 gibi kemokinler ve IL-1 β gibi sitokinler toll-like reseptörlerinin üretimini aktive eder. Sitokinler, immün hücreler ile serviks, desidua ve membranlardaki hücreler veya fetüsün kendisi tarafından üretilir. LPS ile indüklenen IL-1 β üretimi;

- IL-6, IL-8 ve tümör- nekroz faktörü alfa (TNF- α) sentezinde artış,
- Lökositlerin proliferasyonu, aktivasyonu ve migrasyonu,
- Ekstraselüler matriks proteinlerinin modifikasyonu,
- Ateş ve akut faz yanıtı gibi mitojenik ve sitotoksik olarak etkiler.

IL-1 β servikal olgunlaşmayı ve prostoglandin oluşumunu desteklemektedir. Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi proteazlar da IL-1 β tarafından indüklenir. Kollajen veya elastik lifler gibi hücre dışı matriks bileşenlerini parçalar. Bunun sonucunda fetal membran ve serviksin yapısal bütünlüğü bozulmaktadır (33).

Enfeksiyondan kaynaklanan enflamasyonda sitokinlerin büyük kısmını lökositler üretir. Lökositler (nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler) doğum eylemi sırasında serviks, alt uterin segment, fundus ve membranları infiltre etmektedir.

Servikovajinal epitelin mukozal immünite ve bariyer işlevi viral enfeksiyonla bozulabilir. Asendan bakteriyal enfeksiyon riskini artırabilir. Normal gebelik sırasında vajinal mikrobiyota değişir. Lactobacillus türleri baskınlık kazanır (34).

Sfiliz, Trikomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Grup B streptokok, Gardnerella, bazı Ureaplasma türleri gibi patojenlerin oluşturduğu kolonizasyon ve enfeksiyonun preterm doğumla ilişkisi bulunmaktadır.

Histolojik olarak kanıtlanmış koryoamnionit ile ilişkili en yaygın mikroorganizmalar Ureaplasma Urealyticum ve Mycoplasma Hominis'tir (35).

Aseptomatik vajinal candida kolonizasyonunun preterm doğum ile ilişkisi gösterilememiştir (36).

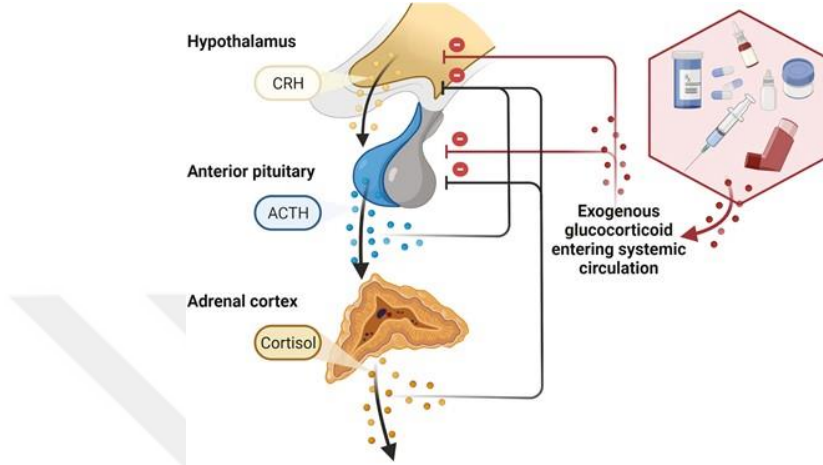
2.3.4 Hormonal Değişikler ve Maternal-Fetal Stres

Gebelik süresince vücutta önemli hormonal değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, hem annenin vücudunun gebeliğe uyum sağlamasını hem de fetüsün sağlıklı gelişimini destekler. Hormonal değişikliklerin başlıca faktörlerinden biri strestir. Stres normal fizyolojik ve psikolojik işleyişi bozan besin kısıtlaması, diyabet, obezite, enfeksiyon, psikolojik baskı, travma ve depresyon gibi olumsuz durumlar olarak tanımlanır. Strese bağlı preterm doğum için potansiyel bir mekanizma hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın (HPA) prematür aktivasyonuna bağlıdır. Bu aksın aktivasyonu plasenta kaynaklı kortikotropin releasing hormonunun (CRH) maternal serum seviyelerini yükseltir. Plasental CRH sekresyonu, fetal hipofizi ve adrenal kortizol salınımı amniyokoryon ve desiduaı prostaglandinleri salınımı için uyarır. Pozitif feedback döngüsü yoluyla plasental CRH salınımını daha da uyarılır. Pozitif feedback ile maternal ve fetal adrenal steroid hormon üretimi artar. Glukokortikoid ve prostaglandin seviyelerindeki artış servikal olgunlaşma ve uterin kontraksiyonları uyarır. Uterus sakinliğinin kaybına ve doğuma neden olur.

Strese bağlı olarak fetal ve desidual hücrelerin erken yaşlanmaktadır. Hızla yaşlanan desiduanın erken doğuma yol açtığı gösterilmiştir (37,38).

Stres kaynaklı fetal HPA ekseninin aktivasyonu, dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) adrenal bezden sentezini uyarır. Plasental CRH, fetal adrenal DHEA üretimini artırır. Plasenta DHEA ve DHEA-S'yi estron (E1), estradiol (E2) ve estriole (E3) dönüştürür.

Artan östrojen kas kontraksiyonlarından sorumlu enzimleri (miyozin hafif zincir kinaz, kalmodulin) artırarak uterin kontraksiyonları uyarır (39,40).



Şekil 2.3.4 1: Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal Aksı (HPA Aksı) (31)

2.3.5 Desidual Kanama

Doğumdan önce plasentanın implantasyon yerinden ayrılmasına plasental ayrılma, ablasyo plasenta veya plasenta dekolmanı denir (41). Ortalama 200 doğumda bir görülmektedir.

Desidual kanamanın risk faktörleri gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasenta dekolmanı öyküsü, sigara-kokain kullanımı, travma, çoğul gebelik, multiparite ve ileri yaş gebeliktir. Kanama miktarı plasental ayrılmanın büyüklüğü ile korele değildir. Plasentanın ayrılması sonucu oluşan kanamanın bir kısmı membran ile uterus arasına girer. Bu kanama eksternal olarak görülebilir. Erken tanı ve tedavi şansı vardır. Fakat bazen gizli kanama uterus ve plasenta arasında kalabilir. Vajinal kanama gözlenmeyebilir. Bu durumun tanısı daha geç konulur ve çok daha tehlikelidir. Ön tanı klinik olarak konulmakta olup kesin tanı doğum sonrası konulabilmektedir. En sık semptom ağrılı vajinal kanamadır (42). Desiduada meydana gelen kanama ve hipoksi sonucunda vasküler endotelial bütüme faktörü (VEGF) artar. VEGF artışı tromboplastinin artmasına bu da trombin oluşumuna neden olmaktadır. Trombin uterin kontraksiyon artışına, servikal silinmeye ve membranlarda hasar oluşumuna ve preterm doğuma neden olur (43).

2.3.6 Uterus Distansiyonu ve Servikal Disfonksiyon

Uterin kontraksiyonlar plasental-fetal endokrin sistemin erken aktivasyonuna neden olur. Maternal östrojen ve kortikotropin releasing hormon seviyelerindeki artış kontraksiyondan sorumlu myometrial CAP genlerinin ekspresyonunu artırır. Kontraksiyondan etkilenen CAP genleri oksitosin reseptörleri ve prostoglandin sentezinden sorumlu konneksin 43 proteinlerini uyararak kontraksiyonları stimüle eder (44). Kontraksiyon artışı ve endokrin uyarılma prematür servikal olgunlaşmaya ve PPRM'a neden olur (45,46).

Stromal ve epitelyal bariyer servikal enfeksiyonu engellemede kritik öneme sahiptir. Stromal ve epitelyal hücre dışı matriksin disfonksiyonu serviksin yapısını değiştirir ve enfeksiyonlara neden olur. Grup B streptokokların oluşturduğu kolonizasyon ile hiyalüronidaz enzimi açığa çıkar ve servikovajinal epiteldeki hiyaluronik asit bozulur. Bunun sonunca servikovajinal epitelyal bariyerde bozulma meydana gelir. Serviksin mekanik yeterliliği azalır. Servikovajinal kollajen ve elastik liflerdeki genetik mutasyonlar, servikal yetmezlik, PPRM ve preterm doğum için risk faktörü oluşturmaktadır (47).

2.4 Preterm Doğum Risk Faktörleri

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanır ve neonatal mortalitenin %83'ü preterm doğumlardan kaynaklanır (48).

2.4.1 Maternal Karakteristik Risk Faktörleri

- İleri anne yaşı (≥ 40 yaş)
- Gebelikler arası sürenin 6 aydan daha kısa olması
- Uterin malformasyonlar
- Adölesan gebelikler (< 18 yaş)
- Geçirilmiş servikal cerrahi

- Uterin küretaj
- Preterm doğum öyküsü
- Annenin preterm doğmuş olması
- Fiziksel aktivite, koitus
- Düşük sosyoekonomik seviye
- Maternal yetersiz beslenme
- Maternal stres
- Gebelik öncesi maternal ağırlığın <50 kg altında olması
- Sigara, kokain, alkol kullanımı
- Düşük tehdidi geçirmek
- Irk ve genetik faktörler

Preterm doğum riski en fazla 40 yaş üzerinde izlenirken, en düşük preterm doğum riski ise (30-34) yaş grubu gebeliklerde izlenmektedir. 40 yaş üzeri gebeliklerde daha çok preterm doğum nedeni iatrojenik iken, (20-24) yaş grubu gebeliklerde ise spontan erken doğum nedeni olarak bildirilmiştir (49).

2.4.1.1 Uterin Malformasyonlar

Mülleryen füzyon defektleri (didelfis, septal, arkuat, bikornu, T şekil uterus) preterm doğuma neden olduğu bildirilmiştir. Uterin malformasyonlu kadınlarda preterm doğum riski malformasyonun tipine ve obstetrik öyküye bağlı olarak %25-50 arasındadır. Didelfis %33.3, unikornuat %33,3, bikornuat %30.6, septal %12.8, T-şekil %11.1, arkuat %10.0 oranlarında preterm doğuma neden olabilmektedir (50).

2.4.1.2 Gebelik Geçmişi

En önemli geçmiş risk faktörü 16-36. gebelik haftalarında doğum yapmaktır (51). İki gebelik arası sürenin 18 aydan kısa ve 59 aydan uzun olması intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski ve preterm doğum riski artışına neden olmaktadır (52,53).

Ölü doğum yapmış olmak ve 16-20. gebelik hastalarında gebeliğin sonlandırılması preterm doğum riskini artırmaktadır (54,55).

İlk ve ikinci trimesterdeki spontan düşüklükler, gebeliğin sonlandırılması, tekrarlayan küretajların yapılması preterm doğum riskini artırmaktadır (51,56).

2.4.1.3 Yaşam Tarzı ile İlgili Faktörler

Maternal sigara, uyuşturucu kullanımı, gebelikte obez olmak, yetersiz kilo almak erken doğum riskini artırır (57). Gebelikte sigara kullanımı myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını ve oksitosin duyarlılığını artırarak preterm doğuma neden olur (58). Sigarada bulunan nikotin ve karbonmonoksit vazokonstriksiyona neden olarak uteroplental kan akımı azaltarak preterm doğuma neden olmaktadır (59,60).

Gebelik beslenme durumu beden kitle indeksi (BKİ) ile değerlendirilebilir. Düşük BKİ ve obezite preterm doğuma neden olmaktadır (61). Maternal zayıflık arttıkça kan akımı azalır. Bu durum uterin plasental kan akımını azaltmaktadır (62).

Obezitede preeklampsi, diyabet riski yüksektir. Obezite nöral tüp defektleri gibi konjenital anomali riskini de artırarak preterm doğum olasılığını yükseltmektedir (63).

Maternal depresyon, kronik stres, anksiyete gibi psikolojik faktörlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte preterm doğumla ilişkilendirilmiştir (64). Depresyonun doğal kâtil hücrelerinin (NK) aktivitesini azalttığı bu sayede pro-inflamatuvar sitokinleri artırdığı preterm doğum ve depresyon arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (65). Stres faktörü de plasenta kaynaklı kortikotropin releasing hormonunun (CRH) maternal serum seviyelerini yükseltir. Kortizol ve prostoglandin sentezini artırarak preterm doğuma neden

olur (66). Uzun süre ayakta durma, uzun süreli yürüyüşler, düşük sosyoekonomik düzey, kısa boy, c vitamini eksikliğinin preterm doğumla ilişkisi gösterilmiştir (67). Magnezyum ve kalsiyum değerlerindeki düşüklük prematür kontraksiyonlar ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. (68). Folat, demir ve çinko eksikliğide preterm doğum nedenleri arasında gösterilmektedir (69,70,71). İlk trimesterden itibaren multivitamin kullananlarda preterm doğum riskinin azaldığı bildirilmiştir (72).

2.4.1.4 Genetik Faktörler

Kendisi preterm doğmuş veya kardeşlerinde preterm doğum öyküsü olan gebe hastalarda kendi gebeliklerinde preterm doğum yapma riski artmıştır (73). Proinflamatuvar sitokinler (IL-1,IL-4,IL-6, TNF-a) genetik faktörler erken doğum etyolijisinde rol almaktadır. Preterm eylemle en fazla ilişkilendirilen TNF-a sitokindir (74). Matrix metalloproteinazlarında (MMP-1, MMP-8, MMP-9) genlerinin PPRM ve preterm doğum riskini arttığı bildirilmiştir (75).

2.4.1.5 Irk ve Etnisite

Preterm doğum riski ırklar ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir (76). Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda çok erken preterm doğum yapma ihtimali 3-4 kat yüksektir (77). Güney Asya'lı kadınlarda preterm doğum riski yüksek iken Doğu Asya ve Hispanik kökenli gebe kadınlarda preterm doğum riski azalmaktadır (78).

2.4.1.6 Servikal Yetmezlik

Etyolojisinde servikal bağ doku hastalıkları, servikal travmalar yer almaktadır (79). Servikal uzunluk kısaldıkça preterm doğum ihtimali artmaktadır (80). İkinci trimesterde 15 mm'den daha kısa bir servikal uzunluk, preterm doğum riskini %34 artırmaktadır (81). Servikal uzunluk 10.persentil ve altında transvajinal usg < 26 mm kısa olan gebelerin, servikal uzunluk ölçümü 75.persentilden fazla olan gebelerle karşılaştırıldığında 35 haftadan önce preterm doğum yapma riski 6 kat, 32.haftadan önce preterm doğum yapma riski de 7 kat daha fazladır (82). Ultrasonografi asemptomatik ve sancı şikayeti nedeniyle değerlendirilen hastalarda preterm eylem tanısının konulmasında büyük bir öneme

sahiptir. İkinci trimesterde servikal uzunluğun 25 mm altında olması preterm doğum riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (83). Servikal Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) ve konizasyon gibi cerrahi işlemlerde prterm doğum ihtimalini artırmaktadır (84).

2.4.2 Mevcut Gebeliğin Risk Faktörleri

- Antenatal kanamalar
- Çoğul gebelikler
- Oligohidroamniyoz
- Polihidroamniyoz
- Plasenta anomalileri (plasenta previa) ve plasental yetmezlik
- Uterin ve genital yol enfeksiyonları
- Yardımcı üreme teknikleri
- Fetal anomaliler

2.4.3 Mevcut Gebeliğin Özellikleri ve Maternal Hastalıklar

Karaciğer hastalıkları, maternal diabetes mellitus, mevcut gebelikteki apandisit, hiperemesis, anemi, pyelonefrit, izoimmunizasyon, preeklamps ve eklampsinin preterm doğum açısından risk faktörü oluşturmaktadır (85). Preterm doğum insidansı diabetes mellitusta %9.5'tir.

Çoğul gebelikler preterm doğum için risk faktörüdür. Preterm doğumların % 15-20'sini çoğul gebelikler oluşturmaktadır (86). Çoğul gebeliklerin preterm doğum yapma ihtimali %60'tır (44). Çoğul gebeliklerin 32 haftadan önce doğum yapma ihtimali tekil gebeliğe oranla 13 kat daha fazla izlenmekte iken preterm doğum yapma ihtimali ise 6 kat daha fazla görülmektedir (87). Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gerçekleştirilen gebeliklerin preterm doğum oranının artırdığı bildirilmiştir (88). İnvaziv girişimsel tanı testi

yapılan gebe hastalarda preterm doğum yapma riskini artırdığını gösteren klinik çalışmalar bildirilmiştir (44).

Ablasya plasenta ve plasenta previa preterm doğum ihtimalini artırmaktadır. İlk trimester vajinal kanaması olan hastalarda PPROM, intrauterin büyüme ve gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gestasyonel hipertansiyon riski artmaktadır (89,90).

Amniyon mayi (AFİ)'nin 4 kadran toplamının 5 cm'in altında olması oligohidroamniyoz olarak bilinmektedir. Azalmış AFİnin fetal malformasyonlarla birlikteliğindeki risk artışı, fetal büyüme kısıtlılığı görülmesindeki artış nedeniyle preterm doğumla ilişkilendirilmiştir (91). AFİ'nin 25 cm üzerinde olması ise polihidroamniyoz olarak bilinmektedir. Polihidroamniyozda uterin distansiyonu artırarak preterm doğuma neden olmaktadır (92).

2.4.3.1 Enfeksiyöz Nedenler

Preterm doğumun en büyük risk faktörlerinden biri gebelikte yaşanan enfeksiyonlardır (93). İntrauterin enfeksiyon nedeniyle %30-40 oranında preterm doğum gerçekleşmektedir (94). Enfeksiyonlar plasenta ile maternal sistemik yoldan, vajen ve serviksten asendan yolla, fallop tüpleri ile intraabdominal enfeksiyonlar retrograd olarak bulaşmaktadır. (95) En sık asendan (servikal/vajinal) yolla bulaş izlenmektedir. 21-24. haftalarda preterm doğuma en sık neden histolojik olarak koryoamniyonit tespit edilmiştir (96-97).

Enfeksiyonun klinik ve histolojik kanıtı gebelik haftası ile ters orantılıdır. Enfeksiyonların kültür pozitifliği 24. gebelik haftalarında %60 iken, 30.haftada %30'lara kadar düşmektedir (98). Vajinal mikroorganizmalar mantarlar, bakteriler ve virüslerde bulunan toll-like reseptörlerin (TLR) uyarılması, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökinler (IL) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasını preterm doğumu tetiklemektedir (99).

Vajinal flora hidrojen-peroksit üreten laktobasillerden oluşur, anaerob bakteriler, Mobiluncus türleri, Gardnerella vaginalis ve Mycoplasma hominis ile vajinal floranın yer değiştirmesi bakteriyel vajinozis neden olur (100). Bakteriyel vajinozis preterm doğum riskini 2 kat artırmaktadır. Antibiyoterapi ile bakteriyel vajinozis riski azalmaktadır (98).

Aseptomatik vajinal candida, preterm doğum ve PPRM riskini artırdığı gösterilememiştir (36).

Trikomonas, Gonore, Klamidya (24 hafta altı gebeliklerde), ureaplasma urealyticum Mycoplasma hominis gibi vajinal enfeksiyonların preterm doğum risk artışına neden olduğu bildirilmiştir (101). Amniyon mayiden Mycoplasma hominis ve Ureaplasma urealyticum mikroorganizmaları en sık izole edilmiştir (102).

2.5 Preterm Doğumun (PTD) Öngörüsü

Preterm doğum açısından yüksek riskli olan gebelerin belirlenmesi ile ilgili olduğu düşünülen skorlama sistemleri vardır. Ancak, risk faktörlerine dayanarak oluşturulan skorlama sistemlerinin erken doğumu öngörmede etkili olmadığı gösterilmiştir (103).

Erken doğumun tanımı, düzenli ağırlı uterus kontraksiyonlarının eşlik ettiği servikal değişikliğin (açıklık ve/veya efesman) klinik kriterlerine dayanarak yapılır (104). Preterm eylemin tanısı, tedavisi ve prognozunda servikal skorlama için Bishop Skoru kullanılabilir.

Puan	0	1	2	3
Açılma	< 1 cm	2 cm	4 cm	> 4 cm
Silinme	% 0-30	% 40-50	%60- 70	%80
Kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	
Pozisyon	Arkada	Ortada	Önde	
Baş Düzeyi	-3	-1,-2	0	+1,+2

Tablo 2.5 1 Bishop Skoru

Bishop skoru 4-8 olan 32.-36. gebelik haftasındaki preterm eylemdeki gebelerin %13 ünde gebelik doğum bir hafta içerisinde gerçekleştiren; skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda gebelik süresi bir haftadan daha fazla devam ettiği gösterilmiştir (105).

2.5.2 Preterm Eylem Semptomları

- ❖ Menstrüel benzeri kramplar
- ❖ Abdominal kramp (diyare ile veya diyare olmadan)
- ❖ Pelvik baskı
- ❖ Bel ağrısı
- ❖ Karında sertleşme
- ❖ Vajinal akıntıda artış
- ❖ Uterin kontraksiyonlar bulgular arasında yer almaktadır (103).

Uterus kontraksiyonlar 60 dakikada 6 ve daha fazla kontraksiyon ile birlikte, servikal dilatasyon 3 cm ve daha fazla olması veya transvajinal ultrasonografide (TVUS) servikal uzunluğun 20 mm altında olması veya TVUS'ta servikal uzunluğun 20-30 mm ve fetal fibronektinin (fFN) pozitif olması halinde preterm eylem tanısı konulur.

Uterus kontraksiyonları olan, servikal değişikliği olmayan hastalar erken doğum tehditi olarak tanımlanır. Spontan preterm doğum nedeniyle hastaneye yatırılan kadınların %40'ı erken doğum yapmaktadır (106). Preterm doğumun klinik tanısı için biyofiziksel ve biyokimyasal parametreler önemlidir. Spontan preterm doğum için en önemli 3 belirteç FFN, servikal uzunluğun 25 mm altında olması ve önceki gebeliklerinde spontan preterm doğum geçmişi olmasıdır. Tüm gebelere, özellikle de risk altında olanlara, 19 ila 23. gebelik haftaları arasında detaylı fetal anatomik değerlendirme sırasında transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ölçümü yapılması tavsiye edilmektedir (107).

2.5.3 Ultrasonografik Değerlendirme

Serviksin ultrasonografi ile değerlendirilmesi, servikal uzunluk ve preterm doğum eyleminin değerlendirilmesinde kullanılan güvenli tekrarlanabilir non-invaziv yöntemdir. Yöntem servikal biyometri internal os, servikal dilatasyon, membranların herniasyonu

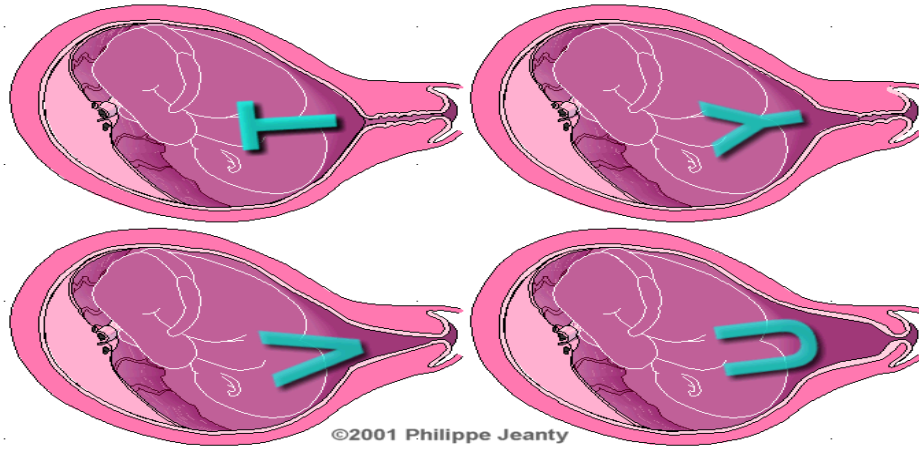
fetal prezentasyon hakkında bilgi verir. Transvajinal servikal sonografi, servikal pozisyon, maternal obezite, fetal prezentasyona bağlı gölgelenme durumlarının olmamasından dolayı transabdominal sonografiye göre daha hassastır (108).

Tv usgde servikal uzunluk ölçü yapılırken en doğru ve hassas ölçümü almak için mesane boş olmalı, internal os, eksternal os, serviakl kanal, servikte hetorejen bir alan olmaksızın ekranın $\frac{3}{4}$ kapsayacak şekilde bütölerek yapılmalıdır. İnternal os ve eksternal os bir hat üzerinde ise direkt lineer hat boyunca ölçüm alınır. İnternal os ve eksternal os bir tek bir hat üzerinde olmayabilir. Lineer eksenler iki farklı hat boyunca ölçölerek toplam uzunluk esas alınmaktadır. Ölçümler en az 3 kez yapılır en kısa servikal uzunluk tanı kriteri olarak alınmaktadır.



Şekil 2.5.3 1: TVUSG ile Servikal Uzunluk Ölçümü

Amniyotik zarların servikal kanala doğru çıkıntı yaparak uzanmasına hunileşme denilmektedir. "U", "V", "Y" ve "T" harflerinin şekline göre hunileşme dört farklı kategoride tanımlanmaktadır (109). Preterm doğum riski hunileşme durumunda 10 kat artmaktadır (110).



Şekil 2.5.3 2: Servikal Uzunluk ile İnternal Os Arasındaki Değişiklikler

2.5.4 Fetal Fibronektin (fFN):

Fibroblastlar, endotelial hücreler, hepatositler ve fetal amniyon hücreleri tarafından üretilen ekstraselüler matris glikoproteinidir. Amniyotik sıvıda, maternal kanda bulunan fetal fibronektin (fFN), implantasyonda intraselüler ve desiduada plasental adezyonun devam etmesinde görev almaktadır.

Term membranları intakt gebelerde servikovajinal sekresyonlarda bulunan fFN, serviksin stromasının şekillenmesini göstermektedir. 22. haftadan itibaren servikovajinal sekresyonda saptanmasının (>50 ng/ml) erken doğum riskini arttırdığı bildirilmiştir (111).

Asemptomatik gebelerde fFN taramasının girişimsel çalışmalarında perinatal sonuçlarda iyileşme göstermemektedir. ACOG fFN testleri ile tarama yapılmasını önermemektedir (112).

3 ERKEN DOĞUMUN ÖNLENMESİ

3.1 Genel Önlemler

Adölesan gebeliklerin önlenmesi, gebelikler arasında en az 12 ay süre bırakılması, gebelik öncesi beden kitle indeksi (BKİ) 18,5 ile 24,9 kg/m² arasında olması ve tekil gebeliklerde kilo alımının 12-16 kg arasında olması önerilmektedir. Daha zayıf gebelerin bu aralıkta daha fazla, kilolu gebelerin ise daha az kilo alması uygun görülmektedir (113).

3.1.1 Servikal kısalık durumunda (USG'ye göre) Önlemler

- Aseptomatik gebe hastalar (kontraksiyonları ve servikal açıklığı olmayan gebeler) geçirilmiş düşük/erken doğum öyküsü olmayan tekil gebelere ekstra bir tedavi önerilmemektedir.
- 18-24 haftada veya 32. gebelik haftasından önce tesadüfen TVUSGde servikal uzunluk <25 mm olması durumunda vajinal progesteron preparatları 36'ıncı haftaya kadar önerilmektedir (114).
- Servikal uzunluğun 24-26. gebelik haftasından önce 10 mm'nin altına ölçülmesi durumunda, vajinal progesteron tedavisi ile birlikte servikal serklaj uygulanması önerilmektedir.
- Gebelik $\geq$ 24-26 hafta servikal uzunluk <15 mm den az olması halinde vajinal progesteron ile aynı zamanda servikal pesser önerilebilir. 32 haftadan itibaren pesser kullanımı önerilmez (115, 116).
- Geçirilmiş düşük/erken doğum öyküsü olan tekil gebeler
16. haftadan itibaren TVUSG ile iki haftada bir servikal uzunluk ölçümü yapılarak servikal uzunluğa göre gebelik yönetilir.

<24-26. gebelik haftasında servikal uzunluk <25 mm den az ölçülürse progesteronla birlikte servikal serklaj önerilmektedir. Serklajın devamında vajinal progesteron preparatlarının tedavide devam edilmesi önerilmektedir.

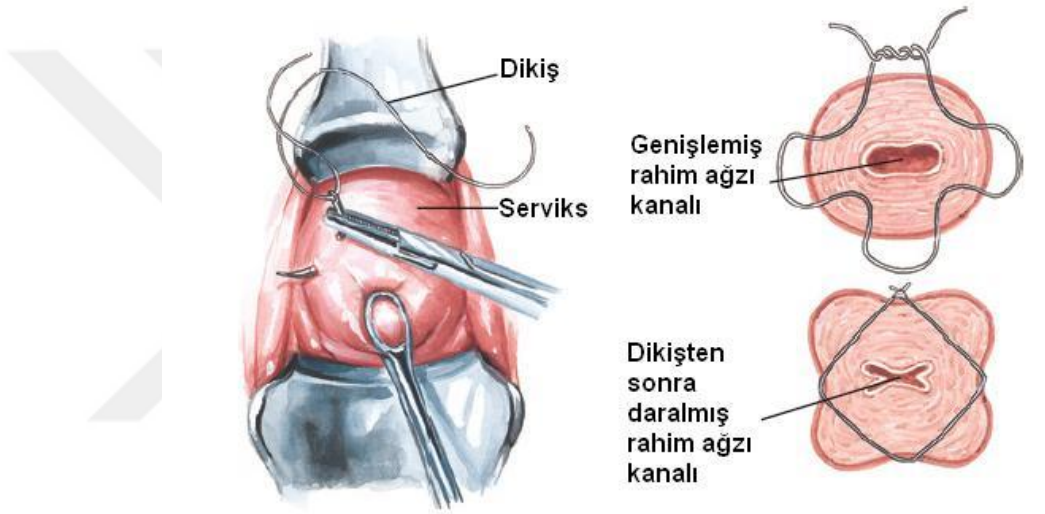
24-26. haftadan 32. haftaya kadar servikal kısalma (<25 mm)den az saptanması durumunda serklaj önerilmemektedir. Servikal pesser uygulanabilir. Vajinal progesteron kullanımına devam edilir.

24-26 haftadan önce servikal kısalma (<25mm)'den az olması durumunda, intramüsküler 17-Hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) kullanan gebelerde servikal serklaj önerilse de, intramüsküler 17-OHPC tedavisinin bırakılarak tedaviye vajinal progesteron preparatları ile devam edilmesinin serklaj kadar etkili olacağı da bildirilmektedir (115,117).

3.1.2 Öyküye Göre Uygulanan Önlemler

Mid trimesterde uterin kontraksiyon olmaksızın serviksin açılarak doğumun gerçekleşmesi servikal yetmezlik olarak tanımlanmaktadır. Tüm gebeliklerde görülme sıklığı %0.1-1 arasında değişmektedir (118).

12-14. haftalarda fetal anomali, anöploidi tarama testlerinden sonra profilaktik serklaj operasyonu önerilmektedir. McDonald, Shirodkar ve Transabdominal servikoistmik serklaj yöntemleri uygulanmaktadır.



Şekil 3.1.2 1: Mcdonald Servikal Serklaj

Servikal serklaj operasyonunda mersilen tape veya polyester suture kullanılır (119,120). Antibiyotik profilaksisi olarak sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Serklaj öncesi tek doz uygulanan rektal supozitivar 100 mg ve serklaj sonrası 4x25 mg /gün po indometazin 48 saat tedavide uygulanabilir (121). 24 hafta sonrasında serklaj uygulaması önerilmemektedir. Doğum kararı alınmadığı durumlarda serklaj sutureleri 37. haftaya kadar beklenebilir.

Servikal uzunluğu 25mm'den az ölçülen ikiz gebelerde serklaj uygulaması preterm doğum riskini iki kat arttırdığı bildirilmiştir (122,123). Servikal yetmezlik öyküsü olan ikiz

gebelere profilaktik serklaj ve muayenede servikal açıklığın olması halinde acil serklaj yapılabilir (124).

3.2 Progesteron Kullanımı İçin Öneriler

Doğum sürecinde fetal amniyotik sıvı ve maternal progesteron düzeyleri yükselmektedir. Progesteron reseptörlerinin aktivitesinde meydana gelen azalmanın ve progesteron geri çekilmesinin doğumu aktive edici etkisi olduğu bildirilmiştir. Progesteronun preterm doğumu azaltma yönünde etkileri saptanmıştır. Preterm doğumu olmayan 18-24 gebelik haftaları arasında servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan gebe hastalarda ve preterm doğum öyküsü olan tekil gebelerde progesteron ile profilaktif tedavi önerilmektedir.

4. Erken Membran Rüptürü Tanısı ve Yönetimi

Doğum eyleminin başlamasından önce membranların rüptüre olması erken membran rüptürü (EMR) olarak tanımlanmaktadır. 37. gebelik haftasından önce membranların rüptüre olması ise Preterm-EMR (P-EMR) olarak adlandırılmaktadır. 37 hafta ve üzerindeki gebeliklerin %8inde EMR meydana gelmekte iken gebeliklerin %1.7'sinde ise PPRM gelişmektedir (125). Maternal enfeksiyon riski membran rüptüründek gebelik haftasıyla ters orantılı seyretmektedir.

Steril spekulum muayenesinde vajende amniyotik sıvı birikmesi veya valsalva manevrası ile eksternal servikal ostan amniyotik mainin gelişin saptanması ile tanı konulabilir. Normal vajen pH 4,5-6 değerleri arasında seyretmektedir. EMR gebelerde amniyotik sıvı pH'sı 7,0 -7,4 arasinda olduğundan dolayı vajen pH bazikleşmektedir. Amniyon sıvı miktarını ölçmek tanı koymada kullanılan non-invaziv pratik ve güvenli bir yöntemdir.

EMR gebelere hastaneye yatış önerilir. Hemogram, geniş biyokimya, tam idrar tahlili, idrar kültürü, servikovajinal kx, sedimentasyon, CRP değerlerine bakılır. EMR takibinde hastaya göre günlük, gün aşırı veya haftalık olmak üzere beyaz küre ve CRP takibi yapılır. Ultrasonografi ve non-stres test (NST) ile fetal biyometrik ölçüm ve fetal iyilik hali değerlendirilir. NST 28 hafta üzerindeki gebeliklerde daha güvenilirdir.

24. gebelik haftasından önce oligohidramniyos/anhidramniyos varlığında gebeliğin terminasyon endikasyonu mevcuttur. 24-34.gebelik haftaları arasında takip yönetimi, 34 hafta üzerindeki gebeliklerde yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyi olduğu merkezde doğum önerilmektedir. 37 hafta üzerinde ise hemen doğum önerilmektedir. Membran rüptürü olan hastalarda enfeksiyon riski yüksektir. Koryoamniyotik tanısı konulması durumunda doğum hızlandırılmalıdır. Koryoamniyotik tanısında ateş güvenilir belirteçtir. Maternal lökositoz tek başına yeterli olmamaktadır. Koryoamniyonit ile fetal ve maternal mortalite ve morbitide artış göstermektedir. EMR gebelerde perinatal sonuçları iyileştirmek ve koryoamniyonit riskini azaltmak amacıyla geniş spektrumlu antibiyotik terapi önerilmektedir (126).

4.1 Antimikrobiyal Tedavi

Spontan preterm doğum eylemi veya PPRM durumunda antimikrobiyal tedavi yenidoğan sepsis riskini ve koryoamniyonit riskini azaltmaktadır. Tedavi olarak;

Eritromisin 4x250 mg po 10 gün veya

Sefazolin 4x1 g iv + Klaritromisin 2x500 mg po kombinasyonu, 7 gün veya doğuma kadar veya

Ampisilin 4x2g iv 48 sa ve sonrasında Amoksisilin 3x500mg po 5 gün + Azitromisin 1g po tek doz veya

Sefazolin 3x1g iv 48 sa ve sonrasında Sefalekssin 4x500mg po 5 gün + Azitromisin 1g po tek doz veya

Seftriakson 1x1 g iv, doğuma kadar + Klaritromisin 2x500 mg po, doğuma kadar + Metronidazol 3x500 mg iv, maksimum 4 hafta verilebilir.

Penisilin türevi, sefalosporin veya makrolid grubu antibiyotiklerin birlikte kullanımı tercih edilmektedir. Amoksisilin-klavunat kombinasyonu ile tedavi edilen gebelerde neonetal enterekolit insidansı yüksek olduğu için tedavide önerilmemektedir (127).

Antenatal kortikosteroid tedavisi, nöroprotektif için magnezyum sülfat tedavisi preterm eylem vakalarındaki tedavi şekli ile aynıdır. Antenatal steroidlerin etki etmesi, bir üst merkeze sevk edilmek için uygulanmakta olan tokoliz tedavisi ile latent süre uzaması ile birlikte koryoamniyonit riski artmaktadır.

Grup B streptokok (GBS) profilaksisi PEMR nedeniyle antibiyotik kullanımı nedeniyle bu tedaviye entegre edilmektedir. GBS için vajinal ve rektal sürüntü örneği alınır. Kültür sonucu negatif gelenlerde, doğum eyleminin durması ve doğum için beklenilmesi durumlarında profilaksi kesilmektedir. Kültür sonucu pozitif, doğum eylemi sürmekte ve doğum planlanan vakalarda doğuma kadar profilaksiye devam edilmektedir.

4.1.1 Grup B Streptokok profilaksisinde kullanılabilecek antibiyotikler

Ampisilin 2 gram iv devamında 4x2 gram iv veya 6x1 gram iv tedavi uygulanmalıdır.

Penisilin alerjisi var ancak anaflaksi riski yoksa Sefazolin 2 g iv ve sonrasında 3x1 g iv tedaviye devam edilmelidir.

Penisilin alerjisi var ve anaflaksi riski varsa Klindamisin 3x900 mg iv veya Vankomisin 2x1 g iv tedavi verilir.

4.2 Erken Doğum Eylemi Tedavi Yönetimi

Erken doğum tehdidi olan hastalara hastaneye yatış yapılmalıdır. Tam kan sayımı, biyokimya, idrar tahlili, crp, ürogenital enfeksiyonların (klamidya, gonore, ve mikoplazma dahil) idrar kültürü, servikovajinal ve anal kültür sonuçları gözden geçirilmelidir.

4.2.1 Antenatal Kortikosteroidler

Fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Kortikosteroid tedavisinden sonra doğumun en az 24 saat ertelenmesi sonucunda RDS riski, neonetal ölüm insidansı, intraventriküler kanama, nekrozitan enterokolit ve mekanik ventilatör ihtiyacı azalmaktadır. Betametazon veya deksametazon kullanılmaktadır. Betametazonun daha etkili olduğu bildirilmiştir. Betametazon tercih edilmektedir. 24-34. gebelik

haftalarında uygulanmaktadır. 34-36. Gebelik haftalarında da uygulanabilir. Maksimum etkisi ilk uygulanan dozdan 48 saat sonra başlamaktadır.

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

Tablo 4.2.1 1Antenatal Kortikosteroid Uygulaması

4.3 TOKOLİTİK TEDAVİ

24-34. gebelik haftaları arasında doğumu geciktirmek amacıyla 48-72 saat süre ile önerilmektedir. Gebenin 3. basamak yenidoğan yoğun bakımı olan bir üst merkeze sevkini sağlayabilmek veya antenatal steroidlerin etki süresini tamamlamak amacıyla tedavide kullanılmaktadır. 23 hafta altında ve 34 hafta üzerindeki gebeliklerde de bazen kullanılabilir. Tokolitik ilaçların doğumu geciktirme üzerindeki etkileri benzerdir. Yan etkilerine göre uygun hastada uygun tedavi kullanılmalıdır (128).

4.3.1 Non-selektif siklo-oksijenaz (COX) İnhibitörleri (indometazin, sulindak, nimesulid)

İndometazin: 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 hafta altındaki gebeliklerde tokoliz için ilk tercih olabilir, 32 hafta üzerinde kullanım önerilmez. ≥ 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 gibi fetüste yan etkilere neden olabilir. Maternal yan etkileri ise bulantı, gastrit, platelet fonksiyon bozukluğu, serebrovasküler olaylara neden olabilir. (129,130)

4.3.2 Kalsiyum kanal blokerleri

Nifedipin: 15-20 dakikada bir 10 mg oral yoldan 30-40 mg yükleme tedavi 1 saat içerisinde uygulanır. Devamında 3-8 saatte bir 10-20 mg oral olarak tedaviye devam edilir. Günlük maksimum doz 180 mg'dır.32 hafta ve üzeri gebelerde bu tedavi genellikle ilk tercihtir. Fetal yan etki genellikle görülmemektedir. Maternal yan etkileri ise periferik vazodilatasyona bağlı yüzde kızarma, , çarpıntı, baş ağrısı ve hipotansiyon görülebilir (131,132).

4.3.3 Beta agonistler (ritodrin, terbutalin, salbutamol, heksoprenalin)

Terbutalin: 0, 25 mg subkütan yoldan uygulanır. Doz tekrarı 20-30 dakika arayla 4 doz maksimum kullanılabilir. Fetal taşikardi, neonatal hipoglisemi yapabilir. Maternal taşikardi, nefes darlığı, titreme, pulmoner ödem, hipokalemi, hiperglisemi izlenebilir. (133,134)

4.3.4 Oksitosin reseptör antagonistleri

Atosiban: 6, 75 mg intavenöz bolus olarak uygulanan tedavinin devamında ilk 3 saat 300 µg /dk ve 3 saatten sonra 45. saate kadar 100 µg /dk iv infüzyon olarak kullanılabilir. Fetüs üzerindeki yan etkileri fetal/neonatal ölüm oranlarında artış olabileceği bildirilmiştir (116). Maternal yan etkisi hipersensitivite, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon görülebilir (135).

4.3.5 Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat: 4-6 g 15-20 dakikada yavaş iv yükleme tedavi ve devamında 2 gr/saatten iv idame tedavi uygulanmaktadır. Eklampsi profilaksisinde önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda tokolitik etki daha belirgindir. Kalsiyumu antagonize ederek etki göstermektedir (132). Kardiyotokografide fetal kalp atım hızı değişkenliğinde azalma ve beraberinde fetal biyofizik profil testi skorunda azalma izlenebilir. Maternal yan etkisi terleme, bulantı, kusma, yüzde kızarma, serum düzeylerinde artış ile birlikte toksisitedir (refleks kaybı, solunum arresti ve kardiyak arrest).

Toksisite tedavisi: 1 gr kalsiyum- glukonat, 5-10 dk'da iv tedavi uygulanmaktadır.

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.

4.3.6 Nitrik oksit donörleri

Gliseril trinitrat: 10 mg yama formu transdermal olarak kullanılabilir. Gereklik halinde 1 saat sonra bir yama daha cilde yapıştırılabilir. 24 saat sonra ikisi de çıkarılır.

20 $\mu\text{g}/\text{dk}$ iv infüzyon şeklinde de kullanımı mevcuttur. Maternal hipotansiyona bağlı biyofizik profilinde azalma izlenebilir. Maternal baş ağrısı, hipotansiyon, yüzde kızarma, çarpıntı görülebilir (136).

MATERYAL VE METOT

Çalışmanın etik kurul onayı Amasya Üniversitesi etik kurulundan alınmıştır. Etik kurul onay numarası 2024/108'dir.

Bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma 1 Aralık 2024 - 1 Aralık 2025 tarihler arasında yapıldı. Bu tarihlerde Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine gelen 37 hafta ve üzerindeki ilk 69 gebe Grup1'i, 28-37 hafta arasındaki ilk 65 gebe Grup 4'ü, doğumhanesine doğum için başvuran 37 hafta ve üzerindeki ilk 69 gebe Grup 3'ü ve preterm eylem tanısı alan 28-37 hafta arasındaki ilk 65 gebe Grup 2'yi. Toplamda çalışmaya 268 gebe dahil edildi.

GRUP 1	37 HAFTA VE ÜZERİ POLİKLİNİKTEKİ GEBELER
GRUP 2	28-37 HAFTA EDT GEBELER
GRUP 3	TRAVAY'DAKİ MİAD GEBELER
GRUP 4	28-37 HAFTA ARASINDAKİ POLİKLİNİKTEKİ GEBELER

Bu dört gruptan 1, 3 ile 2, 4 ile ve kendi aralarında olacak şekilde karşılaştırıldı. Grupların dermografik özellikleri, obstetric-neonatal özellikleri ve serum progesteron düzeyleri karşılaştırıldı.

19- 40 yaş arası daha önce progesteron kullanmak zorunda kalmamış herhangi, obstetrik (Gebeliğin hipertansif hastalığı, abortus imminens, trombofili, hiperemesis gravidarum, gestasyonel diyabet, HELLP sendromu vb) veya kronik hastalığı (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, kollejen doku hastalığı, otoimmün hastalık gibi) olmayan, preterm eyleme neden olabilecek uterin anamolisi (uterin septum, didelfis uterus vs) olmayan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Grup 1: eyleme girmemiş 37 hafta ve üzerindeki gebeler (nstd e ağrısı olmayan,

silinme açıklığı olmayan gebeler.)

Grup 2: eyleme girmemiş 28-37 hafta arasındaki gebeler (nstdde ağrısı olmayan, silinme açıklığı olmayan gebeler.)

Grup 3: travayı başlamış 37 hafta ve üzerindeki gebeler (nstdsinde düzenli kontraksiyonu olup vajinal muayenede 3cm açıklık veya %60 silinme üzerinde tuşesi olan gebeler)

Grup 4: 28-37 hafta arasında erken doğum tehlikesi olan grup. (silinme açıklığı olan veya NST 'de düzenli kontraksiyonu olan hastalar dahil edildi. Bu gebeler tokoliz almadan önce çalışmaya dahil edildiler.)

Her bir gebe sadece bir gruba dahil edildi. Gebeler polikliniğe veya doğumhaneye başvurma sırasına göre çalışma hakkında bilgi verilip onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, bmi, eğitim durumu, geçirilmiş cerrahisi), paritesi varsa önceki gebelik durumları, kronik hastalıkları sorgulandı. Bu gebelerden serum progesteron, hemogram, tam idrar tekiki ve biyokimya için numuneler alındı, obstetrik (doğum şekli, sezaryen nedeni, gebelik haftası, bebeğin doğum kilosu) ve neonatal sonuçları (yenidoğan yoğun bakımına yatışı, birinci ve dokucuncu dakika apgar skorları) kaydedildi. Hemogram, tit ve biyokimya sonuçları normal olanlar çalışmaya alındı.

Hemogram laser optik (X N-1000, Simens, Japan) yöntemiyle, progesteron kemilüminesans (Simens Advia Centaur xp, Almanya) yöntemiyle çalışıldı.

Power analysis:

Araştırmanın örnekleminin belirlenmesinde G*Power 3.1.9.7 programı kullanılmıştır (9). Araştırmada Cohen'nin orta etki büyüklüğü önerisi dikkate alınarak araştırmanın örnekleme hesaplanmıştır (10). Buna göre etki büyüklüğü $d=0,05$; çift kuyruklu hipotez, güç %80 ($1-\beta=0.80$) (11) ve hata payı %5 olarak belirlenmiştir. Hesaplama sonucunda her bir grupta 64 kişi olacak şekilde (miad gebe:64, preterm gebe:64) toplam 128 kişiye ulaşılması gerektiği belirlendi.

Statistical Analysis:

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Independent Sample t testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için One-Way ANOVA (posthoc analiz için Tukey testi), parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Kruskal Wallis H testi (posthoc analiz için Dunn testi), kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi (posthoc analizde Benferroni düzeltmeli z testi), 2x2 kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Fisher Exact test kullanılmış olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi, korelasyon katsayısının 0-0.29 arasında olması durumunda zayıf; 0.30-0.64 arasında olması durumunda orta; 0.65-0.84 arasında olması durumunda güçlü; 0.85-1 arasında olması durumunda da çok güçlü şeklinde youmlanmıştır.

Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; Kolmogorov-Smirnov testi istatistik ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in, (2013) önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1. Gruplara ait sosyodemografik özelliklerin dağılımı ve gruplararası karşılaştırması

	Grup 1 ^a (n=69)		Grup 3 ^c (n=69)		Grup 2 ^b (n=65)		Grup 4 ^d (n=65)		Test
Özellikler	n	%	n	%	n	%	n	%	değeri/p
Eğitim durumu						3,1			$\chi^2=18,607$ $p=0,029$
İlkokul						20,			
Ortaokul			4 ^a			0	7 ^a		
Lise	2 ^a	2,9	10 ^a	5,8	2 ^a	49,	16 ^a	10,8	
Üniversite	9 ^a	13,0	32 ^a	14,5	13 ^a	2	21 ^a	24,6	
	22 ^a	31,9	23 ^a	46,4	32 ^a	27,	21 ^a	32,3	
	36 ^a	52,2	^b	33,3	18 ^b	6	^b	32,3	
	$\chi^2= 5,436$; p=0,143				$\chi^2= 5,602$; p=0,133				
Daha önce ameliyat geçirme durumu						95,			$\chi^2=10,081$ $p=0,018$
Hayır	68	98,6	61	88,4	62	4	64	98,5	
Evet	1	1,4	8	11,6	3	4,6	1	1,5	
	$\chi^2=5,824$; p=0,033				$\chi^2= 1,032$; p=0,619				
Yaş ortalaması	28,99±5,3		27,36±5,1		28,32±5,5		27,82±5,6		F=1,128 $p=0,338$
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	3		8		5		8		
	(20-40)		(19-41)		(19-45)		(17-40)		
	t=1,813; p=0,072				t=0,515; p=0,607				
Vücut ağırlığı ortalaması	81,00±16,		73,36±11,		76,00±16,		79,00±17,		KW=9,924 $p=0,019$
$\bar{X}/\text{median} \pm SS$ (min-max)	05		64		69		02		
(kg)	(56-131)		(50-101)		(47-148)		(51-138)		
	t=3,186; p=0,002				Z=-1,342; p=0,180				

					$a>b;$ $b<d$
Boy uzunluğu ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) (cm)	161,07 $\pm$ 6, 13 (147-175)	160,65 $\pm$ 5, 82 (149-174)	160,71 $\pm$ 5, 27 (148-170)	162,12 $\pm$ 6, 87 (148-176)	F= 0,843 p=0,471
	t=0,417; p=0,677		t=-1,318; p=0,190		
BKİ ortalaması $\bar{X}/\text{median} \pm SS(\text{min-max})$ (kg/m ²)	27,26 $\pm$ 5,7 6 (17,69- 44,92)	23,13 $\pm$ 3,9 9 (14,84- 33,30)	24,97 $\pm$ 6,1 0 (13,32- 50,17)	25,91 $\pm$ 5,5 7 (16,82- 41,00)	F=24,68 0 p<,001 a>c; b>c; c<d
	t=4,884; p<,001		Z=-1,071; p=0,284		

NOT: Yaş ve gebelik haftası aralığı tüm katılımcıların ortalama (mean) yaş değerine göre düzenlenmiştir, $\bar{X}$: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, t: Independent Sample t testi, χ^2 : Ki-kare testi/Fisher Exact test, F: One Way ANOVA (posthoc analizde Tukey testi), KW: kruskal Wallis H testi (posthoc analizde Dunn testi), Z: Mann Whitney U testi

Grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ve boy açısından farkları yoktu. Gruplar arasında karşılaştırmada vücut ağırlığı grup 1'de en fazla en düşük grup 2'deydi. Anlamlılık olarak grup 1, grup 3'ten anlamlı kilolu, grup 3, grup 4'ten anlamlı düşük kiloluydu (p=0.019, grup1>grup3, grup3<grup4). Grup 1 ve 3 arasında anlamlı farklılık varken (p=0.002) grup 2 ve 4 arasında anlamlı fark yoktu (p=0.180) (Tablo 1).

Beden kitle indeksi gruplar arasında karşılaştırıldığında grup 1'in BKİ'si grup 3'den grup 2'nin grup 3'den anlamlı yüksek, grup 3'ün bki'si grup 4'den düşüktür (p<0,001). Grup 2 ile 4 arasında anlamlı farklılık yok (p=0.284).

Eğitim durumunda; grup 2'de sadece üniversite mezunu olanlar diğer gruplara göre anlamlı yüksektir (p=0.029) (Tablo 1)

Daha önce geçirilmiş ameliyat sayısı açısından grup 3 diğer tüm gruplara göre anlamlı yüksekti (p=0.018) (Tablo 1).

Tablo 2. Tüm gruplara ait obstetrik ve yenidoğan özelliklerinin dağılımı ve gruplararası karşılaştırması

	Grup 1 ^a (n=69)		Grup 3 ^c (n=69)		Grup 2 ^b (n=65)		Grup 4 ^d (n=65)		Test
Özellikler	N	%	n	%	n	%	n	%	değeri/p
Gebelik sayısı									
Nullipar	23	33,3	29	42,0	32	49,2	24	36,9	$\chi^2= 3,941$ $p=0,268$
Multipar	46	66,7	40	58,0	33	50,8	41	63,1	
	$\chi^2=1,111$; $p=0,380$				$\chi^2=2,008$; $p=0,157$				
Doğum türü									
Normal doğum	27	39,1	58	84,1	23	35,4	17	26,2	$\chi^2=$ $54,651$ $p<,001$
Sezaryen doğum	42	60,9	11	15,9	42	64,6	48	73,8	
	$\chi^2=29,438$; $p<,001$				$\chi^2= 1,300$; $p=0,342$				
Sezaryen nedeni									
Fetal distres	5	11,9	2	18,2	2	4,8	10	20,8	$\chi^2=$ $19,310$ $p=0,081$
Baş pelvis uyumsuzluğu	7	16,7	2	18,2	13	31,0	12	25,0	
	8	19,0	6	54,5	9	21,4	6	12,5	
Eski C/S	19	45,2	1	9,1	16	38,0	19	39,6	
Makat geliş	3	7,1	0	0,0	2	4,8	1	2,1	
	$\chi^2=8,234$; $p=0,083$				$\chi^2=6,191$; $p=0,185$				
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma									
Yok	53	76,8	57	82,6	50	76,9	53	81,5	$\chi^2=1,145$ $p=0,766$
Var	16	23,2	12	17,4	15	23,1	12	18,5	
	$\chi^2=0,717$; $p=0,526$				$\chi^2=0,421$; $p=0,517$				

Gebelik haftası ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	39,33 $\pm$ 0,94 (37,2-41,2)	39,20 $\pm$ 1,38 (37.3-41,6)	38,50 $\pm$ 0,95 (33,2-40,5)	38,83 $\pm$ 1,19 (36,5-40,6)	$F=7,277$ $p<,001$ $a,b>d>c$
	$t=0,638$; $p=0,525$		$t=-1,742$; $p=0,084$		
Bebegin doğum ağırlığı ortalaması (g) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	3333,62 $\pm$ 321,80 (2605-4210)	3243,31 $\pm$ 404,77 (2700-4100)	3156,45 $\pm$ 466,07 (2220-4000)	3427,25 $\pm$ 391,03 (2585-4165)	$F=5,704$ $p<,001$ $a>c$; $c<d$; $b<d$
	$t=2,598$; $p=0,011$		$t=-2,635$; $p=0,009$		
1.dakika Apgar skor ortalaması median $\pm$ SS (min-max)	9,00 $\pm$ 0,86 (5-9)	9,00 $\pm$ 0,79 (5-9)	9,00 $\pm$ 0,69 (6-9)	9,00 $\pm$ 0,87 (4-9)	$KW=2,12$ 1 $p=0,548$
	$Z=-0,170$; $p=0,865$		$Z=-0,351$; $p=0,726$		
9.dakika Apgar skor ortalaması median $\pm$ SS (min-max)	9,00 $\pm$ 0,31 (7-9)	9,00 $\pm$ 0,30 (8-9)	9,00 $\pm$ 0,29 (8-9)	9,00 $\pm$ 0,43 (6-9)	$KW=0,91$ 0 $p=0,823$
	$Z=-0,907$; $p=0,364$		$Z=-0,285$; $p=0,776$		

NOT: Gebelik haftası aralığı tüm grubun ortalama (mean) değerine göre belirlenmiştir. $\bar{X}$: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, t: Independent Sample t testi, χ^2 : Ki-kare testi/Fisher Exact testi, Z: Mann Whitney U testi, KW: Kruskal Wallis H testi, F: One Way ANOVA (posthoc analizde Tukey testi)

Tablo 2’de görüldüğü üzere gruplar arasında parite, sezaryen nedeni, birinci ve dokuzuncu apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakımına yatış sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sezaryenle doğum yapan hasta sayısı grup 1 de anlamı fazlaydı ($p<0.001$) (Tablo 2). Bu grup term gebe grubunu oluşturduğu için yani kontrol grubu olduğu için çalışma sonuçlarına olumsuz etki olduğu düşünülmeydi.

Ortalama gebelik haftası grup 1 ile 3 ve 2 ile 4 arasında anlamlı farklılık yokken gruplar kendi arasında karşılaştırılması yapıldığında grup 2 de gebelik haftası en düşük sonra sırasıyla grup 4, grup 3 ve grup 1’di. Grup 2’nin gebelik haftası diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 2).

Grup bebeğin doğum ağırlığı en düşük grup 2'deydi sonra sırasıyla grup 3 , grup1 sonra grup 4 teydi ($p<,001$; $a>c$; $c<d$; $b<d$) (Tablo 2).

Tablo 3. Tüm gruplara ait serum progesteron değerlerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması

Progesteron ortalaması (ng/mL) median±SS	264,13±289,2 3 (52,13-1150,20)	213,11±165,8 8 (73,84-1010,08)	153,78±196,5 8 (48,56-970,80)	604,00±269,1 5 (93,93-1140,40)	$KW=73,358$ $p<,001$ $a>b$; $a>c$; $a<d$; $b<d$; $c<d$
	$Z=-3,328$; $p<,001$		$Z=-7,075$; $p<,001$		

$\bar{X}$: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, t: Independent Sample t testi, Z: Mann Whitney U testi, F: One Way ANOVA (posthoc analizde Tukey testi), KW: Kruskal Wallis H testi (posthoc analizde Dunn testi)

Serum progesteron düzeyi en düşük grup 3'de ($153,78\pm196,58$), sonra grup 2de ($213,11\pm165,88$), sonra grup 1'deydi ($264,13\pm289,23$). Serum progesteron düzeyi en yüksek grup 4teydi ($604,00\pm269,15$) ($p<,001$; $a>b$; $a>c$; $a<d$; $b<d$; $c<d$) (Tablo 3).

Tablo 4. BKİ'ne göre progesteron değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

	Grup 1 (n=69)	Grup 3 (n=69)	Grup 2 (n=65)	Grup 4 (n=65)	
BKİ sınıflaması	$\bar{X}$ /median±SS (min-max)	median±SS (min-max)	$\bar{X}$ /median±SS (min-max)	$\bar{X}$ /median±SS (min-max)	Test değeri/p
<18.5 kg/m ² (zayıf)	944,55±90,43 (880,60-1008,50)	453,12±264,69 (97,54-1010,08)	438,20±349,78 (129,00-898,60)	562,15±398,31 (280,50-843,80)	$F=22,116$ $p=0,017$
18.5-24.9 kg/m ² (normal kilolu)	406,50±298,37 (125,37-1150,20)	264,60±122,47 (75,71-760,38)	226,97±172,27 (76,27-711,00)	654,60±273,86 (140,80-1140,40)	
25-29.9 kg/m ² (fazla kilolu)	407,23±288,91 (52,13-1116,00)	180,89±83,50 (95,68-420,42)	146,47±208,66 (62,91-970,80)	493,06±273,49 (93,93-1000,28)	
30-34.9 kg/m ² (I.Derece obez)	298,55±178,92 (130,93-599,20)	122,89±346,41 (73,84-888,46)	185,42±207,72 (48,56-659,80)	631,09±189,99 (320,08-917,00)	
35-39.9 kg/m ² (II.Derece obez)	217,30±174,01 (116,28-541,60)	(n=0)	158,86±92,10 (71,27-301,30)	568,78±280,52 (135,54-818,00)	
>40 kg/m ² (III.Derece obez)	721,60±321,80 (246,81-860,51)	(n=0)	(n=1)	293,40±214,45 (161,87-581,18)	
	$KW=9,562$; $p=0,089$	$KW=14,984$; $p=0,002$	$KW=3,729$; $p=0,444$	$KW=5,919$; $p=0,314$	
	$KW= 8,949$; $p=0,030$		$KW=3,004$; $p=0,699$		

KW: Kruskal Wallis H testi, F: Two Way ANOVA, $\bar{X}$: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma

Tablo 5. Yaş dekatlarına göre progesteron değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

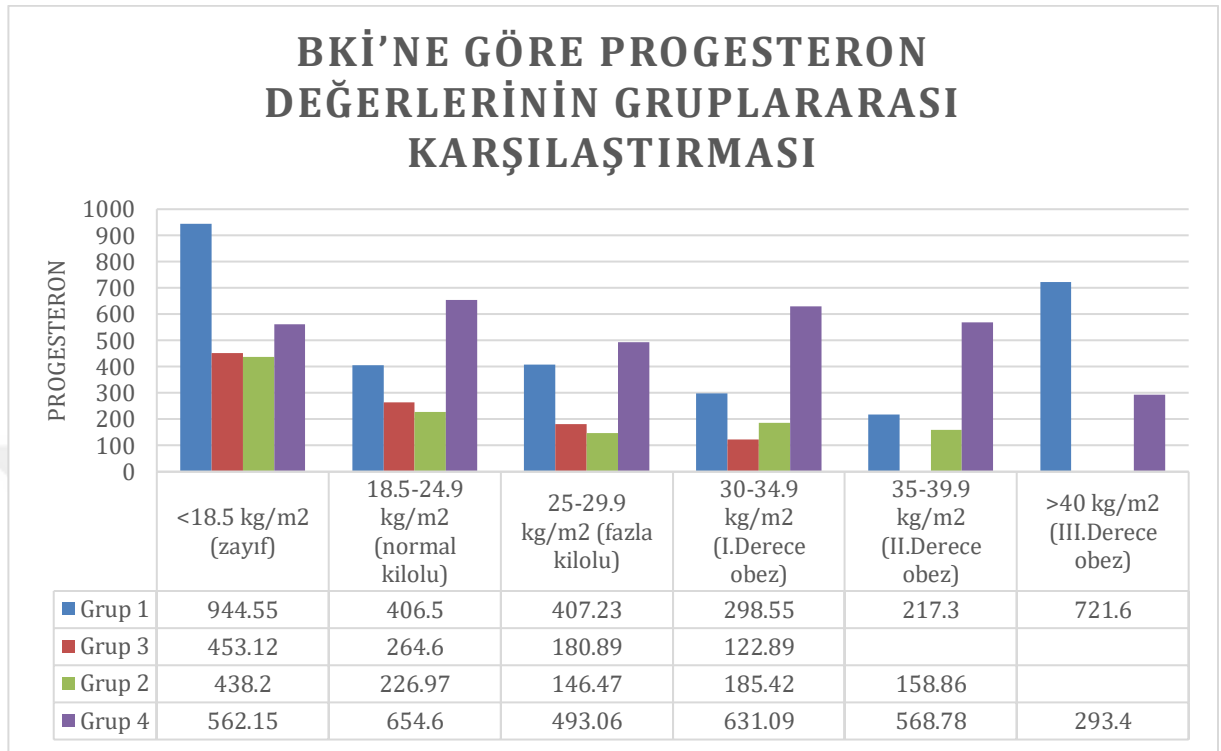
		Grup 1 (n=69)	Grup 3 (n=69)	Grup 2 (n=65)	Grup 4 (n=65)	Test değeri/p
Yaş	n (%)	$\bar{X}$ /median $\pm$ SS (min-max)	$\bar{X}$ /median $\pm$ SS (min-max)	median $\pm$ SS (min-max)	$\bar{X}\pm$ SS (min- max)	
10-20 yaş	18 (6,7)	480,96 $\pm$ 468,71 (149,53-812,40)	231,22 $\pm$ 82,82 (138,05-401,88)	110,12 $\pm$ 158,92 (93,31-376,60)	548,80 $\pm$ 72,37 (442,40- 620,32)	$F=12,969$ $p=0,029^*$
21-30 yaş	166 (61,9)	410,12 $\pm$ 272,19 (125,37-1150,20)	212,75 $\pm$ 145,90 (75,71-1010,08)	153,61 $\pm$ 186,82 (48,56-898,60)	577,21 $\pm$ 302,05 (93,93- 1140,40)	
31-40 yaş	80 (29,9)	398,14 $\pm$ 314,16 (52,13-1116,00)	308,41 $\pm$ 229,14 (73,84-888,46)	188,80 $\pm$ 250,22 (87,80-970,80)	578,43 $\pm$ 242,60 (161,87- 1000,28)	
41-50 yaş	4 (1,5)	(n=0)	(n=1)	153,78 $\pm$ 61,66 (62,91-180,56)	(n=0)	
		KW=0,435; p=0,805	KW=1,575; p=0,455	KW=1,563; p=0,668	F=0,026; p=0,974	
		KW= 0,555; p=0,758		KW=2,678; p=0,262		

KW: Kruskal Wallis H testi, F: One Way ANOVA, *Two Way ANOVA, $\bar{X}$: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma

Tablo 6. Gruplara göre progesteron değeri ile BKİ ve yaş arasındaki ilişki

Progesteron	BKİ		Yaş	
	p*	r	p*	r
Grup 1	0,456	-0,091	0,823	-0,027
Grup 2	0,049	-0,246	0,553	-0,075
Grup 3	0,027	-0,267	0,200	0,156
Grup 4	0,261	-0,141	0,582	0,070

Serum progesteron düzeyi grupların BKİ'lerine göre sınıflandırılarak karşılaştırılması tablo 4 de yapıldı. Aktif doğumun başladığı grup 2 ve grup 3'deki gebelerin serum progesteron seviyeleri grupların BKİ'si arttıkça azaldı. Yapılan korelasyon testinde grup 2 ve 3 'de vücut kitle indeksi ile progesteron seviyesi arasında korelasyon vardı (grup3 p=0.049; grup 2 p değeri=0.027) (Tablo 6).



Figüre 1. Beden kitle indekslerine göre serum progesteron seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Serum progesteron düzeyi grupların yaşları dekatlara ayrılarak sınıflandırıldı ve karşılaştırılması yapıldı (Tablo 5) (Figür 1). Grupların kendi içinde veya ikili karşılaştırılmasında serum progesteron seviyesi ile yaşın artışı arasında korelasyon tespit edilmedi (Tablo 6) (Figür 1).

TARTIŞMA

Doğum eyleminin başlaması bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında doğumun başlaması fetal hipotalamo-hipofiz-adrenal aksından çıkan impluslardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Tür özgüllüğünden dolayı insanlarda aynı mekanizmadan olduğu söylenemez. İnsanlarda doğumun başlamasında fetal ve plasental steroidlerin artışı söz konusudur. Term ve preterm doğum eyleminin başlamasındaki temel patogeneze inflamasyon vardır. Term doğumun başlamasındaki temel prensip anlaşılamamıştır fakat preterm eylemin başlamasında enfeksiyon, uteroplazental iskemi ve hormonal anormallikler sayılabilir (137). Hormonal anormalliklerden biri de progesteron hormonudur (138). Preterm eylemin tedavisinde de progesteronun etkileri uzun yıllardır araştırılmıştır ve günümüzde halen araştırılmaktadır.

Progesteronun günümüzde preterm eylemin tedavisinde yeri vardır (139). Biz bu çalışmada doğum eylemi başlamış term ve preterm gebelerde progesteron düzeylerini doğum eylemi başlamamış gruplarla karşılaştırdık. Doğum eylemi başlamış term ve preterm gebelerde serum progesteron düzeyi doğumu başlamamış gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Yaşlarına ve beden kitle indekslerine göre değerlendirdiğimizde progesteron seviyesi beden kitle indeksinin artmasıyla düşük bulundu fakat yaşla anlamlı sonuç bulunamadı.

Progesteronun uterus kasılmasını engellediği, serviksin doğum için şekillenmesini, hazırlanmasını ve amniyon zarının aktivasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Progesteron seviyeleri ile doğumun başlangıcındaki (hem erken hem de termde) reseptör sayısının düzenlenmesi arasındaki kesin ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir (138).

Progesteron, progesteron reseptörü üzerinden sinyalleri ileterek myometriumdaki inflamatuvar cevap ve kontraksiyonlar üzerindeki dengeyi sağlar. Bu sinyallerin azalması veya kaybolmasıyla bu denge bozulur ve erken doğum gerçekleşir (140). Preterm eylemin önlenmesinde profilaktik ve tedavi olarak progesteronun yeri vardır. Bu amaçla progesteron intravajinal, oral ve intramuskuler olarak uygulanmaktadır (141, 142).

Preterm eylem tedavisinde progesteron kullanımı günümüzde halen tartışmalıdır. Term doğumda da aynı süreç geçerli denilebilir. Progesteronun azalması progesteronun reseptörü üzerindeki olan sürekli sinyalin ortadan kalkmasına baskı altındaki oksitosine bağımlı inflamatuvar sürecin ve dolayısıyla uterin kontraksiyonların tetiklenmesine neden olmaktadır (143).

Cousins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pretermdeki gebelerin serum progesteron ve estradiol seviyeleri term gebeliklerle karşılaştırılması yapılmış olup preterm eylemde olan gebelerin serum progesteron ve estradiol seviyelerinin termlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. (144). Çalışmamızda aktif travayda olmayan term ve preterm gebelerde serum progesteron düzeyleri aktif eylemde olanlara göre anlamlı yüksekti. Genel olarak dört çalışma grubuna baktığımızda serum progesteron seviyeleri erken gebelik haftasında term gebelik haftalarına göre yüksekti ve bu çalışmayla benzer bulgulara sahipti.

Agustin ve arkadaşlarının ikiz gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada da vajinal progesteronun erken doğumu engellemediği ve ikiz gebeliklerde perinatal sonuçları değiştirmede ancak erken gebelik yaşlarında erken doğum riskini ve ultrasonografide kısa serviksli ikiz gebeliklerde neonatal morbidite ve mortalite riskini azalttığı görülmüştür (145).

Beden kitle indeksinin serum progesteron seviyesine etkisinin değerlendirildiği çok fazla bir çalışma yoktur. Özellikle gebelikte bu etkinin değerlendirildiği çalışmalar yetersiz sayıdadır. Invitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için GnRH-ant protokolu ile kontrollü ovulasyon hiperstimulasyon yapılan hasta grubunda yapılan bir çalışmada beden kitle indeksinin artmasıyla serum progesteron düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (146).

Hojeij ve arkadaşlarının sistematik derlemesinden elde edilen bulgular, maternal obezitenin endokrin, inflamatuvar ve tek karbonlu metabolik yolların bozulmasıyla ilişkili perikonsepsiyonel dönem boyunca çeşitli biyobelirteçlerin düzeylerini değiştirebileceğini ortaya koymaktadır. Maternal obezite daha yüksek leptin, insülin, TSH ve CRP düzeyleri ve daha düşük adiponektin, progesteron, FT4, hCG, folat ve B12 vitamini düzeyleri ile

ilişkilendirilmiştir. Bu biyobelirteçler, olumsuz klinik sonuçlara yol açan olası altta yatan patofizyolojik mekanizmalarda rol oynar.

İlk trimesterde obezite ve progesteron seviyeleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir ve bu kısmen leptinin progesteron salgısını azaltma etkisiyle açıklanabilir. Obez kadınlarda leptin düzeylerinin yükseldiğini ve perikonsepsiyonel dönem boyunca hem sistemik hem de lokal düzeylerde BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur

Ayrıca obeziteyle ilişkili düşük hCG seviyeleri, hCG'nin korpus luteum tarafından progesteron üretimini desteklemesi nedeniyle düşük progesteron seviyelerine neden olabilir (147).

Jia Ying Goh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebeliğe beden kitle indeksi yüksek olarak başlayan kadınlarda buna bağlı olarak progesteron seviyesinin azaldığı bu hastalarda erken gebelik kayıplarının fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma neticesinde gebelikten önce erken gebelik kaybını önlemek için beden kitle indeksi normal sınırlara ulaştırılarak gebelik planlanması önerilmektedir (148).

Spontan abortus, gebeliğin 24. haftasından önce gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır. Kadınların en az %25'i gebeliğinde vajinal kanama ile abortus imminens tanısı alır ve bunları yaklaşık %15-20'si spontan abort ile sonuçlanmaktadır (149). Progesteronun gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır ve gebeliğin erken dönemlerinde farklı progesteronlarla takviye, erken gebelik haftasında abortus imminensleri tedavi etmek ve üç ve daha fazla tekrarlayan spontan abortu olan gebelerde abortusu engellemek için profilaktik olarak kullanılabilir (150, 151). Yani progesteronun gebeliğin hem oluşumunda ve hem de idamesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir.

Song He ve arkadaşlarının yaptığı 263 tekil gebeliği olan kadınlar üzerinde yapılan çalışmada ilk trimesterdeki serum progesteron seviyesi 35 nmol/L altında olması genel popülasyona göre düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin arttığını gösteren bir gösterge gibi görünmektedir (152).

Çalışmamıza benzer olarak 28. haftadan sonra aktif travayı başlamış ve başlamamış hem term hem de preterm gebeliklerdeki serum progesteron seviyesinin çalışıldığı çok fazla çalışmanın olmaması avantajımızdır. Bu gebelerin yaşlarına ve beden kitle indekslerine göre sınıflandırılarak serum progesteron seviyesinin bakılması da ayrıca önemini arttırmaktadır. Çalışma gruplarında vaka sayısı daha fazla olsaydı obstetrik ve neonatal sonuçlar hakkında daha net sonuçlar elde edebilirdik. Bu konu hakkında daha fazla örneklem sayısı ile çalışma yapılması faydalı olabilir.

Progesteron gebeliğin devamında önemlilik arz eder. Serum progesteron seviyesinin düşmesi term gebeliklerde doğumun tetiklenmesine erken gebelik haftalarında ise erken doğuma neden olabilir. Bu nedenle erken gebelik haftalarında prematüre doğumu engellemek için progesteron tedavisinin yeri bulunmaktadır. Beden kitle indeksi yüksek olan gebelerde progesteron seviyesi düşüklüğü olabilir ve bu nedenlerle bu gebelerde erken doğum daha sık gözlenebilir. Bunu engellemek için beden kitle indeksi yüksek olan kadınların yaşam tarzı değişikliği önerileri ile normal beden kitle indeksi sınırlarına gelerek gebe kalmaları daha sağlıklı obstetrik-neonatal sonuçlara olumlu yönde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Gruplar arasında ve ikili karşılaştırılmasında obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Serum progesteron düzeyi, doğum eylemi başlamış term ve preterm gebelerde, doğumu başlamamış gruba göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır. En yüksek serum progesteron düzeyi grup 4 te bulunmuştur. Daha sonra sırasıyla grup 1, grup 3 ve en düşük serum progesteron düzeyi grup 2’de olduğu sonucuna varılmıştır. Bu araştırmaya göre serum progesteron düzeyi ile yaş arasında bir korelasyon gösterilemese de serum progesteron düzeyi ile BKİ arasında korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Beden kitle indeksinin arttıkça serum progesteron düzeyinin azaldığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. Shynlova O, Kwong R, Lye SJ. Mechanical stretch regulates hypertrophic phenotype of the myometrium during pregnancy. *Reproduction*. 2010; 139:247–253. [PubMed: 19776098]
2. Shynlova O, Oldenhof A, Dorogin A, Xu Q, Mu J, Nashman N, Lye SJ. Myometrial apoptosis: activation of the caspase cascade in the pregnant rat myometrium at midgestation. *Biol Reprod*. 2006; 74:839–849. [PubMed: 16407500]
3. A M Blanks 1, J J Brosens. Progesterone action in the myometrium and decidua in preterm birth. *Facts Views Vis Obgyn*. 2012;4(3):33-43.
4. 4- Wu SP, DeMayo FJ. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:171-190. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.03.001.
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, et al. *Lancet*. 2012;379:2151. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
6. Preterm labor: approach to decreasing complications of prematurity. Locatelli A, Consonni S, Ghidini A. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Jun;42(2):255-74. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.004.
7. Roberto Romero 1, Sudhansu K Dey 2, Susan J Fisher. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5. doi: 10.1126/science.1251816. Epub 2014 Aug 14.
8. Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S, Xie H, et al. *J Clin Invest*. 2010;120:803. doi: 10.1172/JCI40051.
9. Devoto, L., et al., *Expression of steroidogenic acute regulatory protein in the human corpus luteum throughout the luteal phase*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(11): p. 5633-9.
10. Chakmakjian, Z.H. and N.Y. Zachariah, *Bioavailability of progesteron with different modes of administration*. *J Reprod Med*, 1987. 32(6): p. 443-8.

11. Leeman, L., Rayburn, W. F., & King, V. J. (2023). Effects of progesteron on uterine quiescence during pregnancy. *Journal of Pharmacological and Therapeutic Research*, 46(2), 152–164.
12. Greenberg, S.H., L.I. Lipshultz, and A.J. Wein, *Experience with 425 subfertile male patients*. J Urol, 1978. 119(4): p. 507-10.
13. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network*. N Engl J Med, 1999. 340(3): p. 177-83.
14. Schneider MA, Davies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertility and sterility*. 1993;59(5):1059-64.
15. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Hum Reprod, 2003. 18(2): p. 323-7.
16. Hutchison, J.S. and A.J. Zeleznik, *The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle*. Endocrinology, 1984. 115(5): p. 1780-6.
17. Wilcox, A.J., D.D. Baird, and C.R. Weinberg, *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy*. N Engl J Med, 1999. 340(23): p. 1796-9.
18. Ubaldi, F., et al., *Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesteron rise during the follicular phase*. Fertil Steril, 1997. 67(3): p. 521-6.
19. Wuttke, W., et al., *LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD*. Vitam Horm, 2001. 63: p. 131-58.
20. Norman, J. E. (2020). Progesteron and preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 150(1), 24-30.
21. Schneider MA, Davies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertility and sterility*. 1993;59(5):1059-64.
22. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrine reviews*. 1990;11(1):124-50.

23. Schindler, A. E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J. R., Schweppe, K. W., & Thijssen, J. H. (2008). Reprint of Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 61(1-2), 171–180.
24. Suhag, A., Saccone, G., & Berghella, V. (2015). Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), 479-487.
25. Lawn, J. E., Cousens, S., & Zupan, J. (2008). 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*, 371(9606), 75–84.
26. Blencowe, H., et al., Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*, 2013. 10(1): p. 1-14.
27. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 171. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128:e155-64
28. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, 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. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
29. Çocuk Sağlığı. In: 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve T BİTAK, Ankara, Türkiye, 2019: p:129-137.
30. Segal-Hayoun, Y., A. Cohen, and N. Zilberberg, Molecular mechanisms underlying membrane-potential-mediated regulation of neuronal K2P2. 1 channels. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2010. 43(1): p. 117-126.
31. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 18;342(20):1500–7.
32. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb;10(S1).
33. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1159

34. Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight—a meta-analysis. *Ginekologia polska*. 2012;83(6)
35. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW, editors. *Infection and preterm birth*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2016: Elsevier.
36. 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. Epub 2020 Jun 23.
37. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern ChildHealth J*. 2001;5(2):119–25.
38. immunology RSJ of reproductive, 1998 undefined. Alterations in the hypothalamic pituitary adrenal axis during pregnancy and the placental clock that determines the length of parturition. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Mar 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037898000230>
39. Smith R, Mesiano S, Chan EC, et al. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2916.
40. .Lye SJ, Nicholson BJ, Mascarenhas M, et al. Increased expression of connexin-43 in the rat myometrium during labor is associated with an increase in the plasma estrogen:progesterone ratio. *Endocrinology* 1993; 132:2380.
41. perinatology DHS in, 2009 undefined. Abruption placentae and disseminated intravascular coagulopathy. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 15]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000509000093>
42. Magann, E. F., Cummings, J. E., Niederhauser, A., Rodriguez-Thompson, D., McCormack, R., & Chauhan, S. P. (2005). Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy: A review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 60(11), 741–745. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000182881.53139.f7>

43. 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. <http://dx.doi.org/10.1080/jmf1111117> [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Apr 15];11(1):11–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/jmf.11.1.11.17>
44. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:830.e1.
45. El Maradny E, 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* [Internet]. 1996 [cited 2023 Apr 15];174(3):843–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633654/>
46. Kanayama N, Fukamizu H. Mechanical stretching increases prostaglandin E2 in cultured human amnion cells. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 15];28(3):123–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680805/>
47. Winkler, M., & Rath, W. (2017). Distinct roles of cervical epithelia and stroma in pregnancy and parturition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(3), 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.064>
48. Demirbaşoğlu, S., Haliloğlu, B., Mülayim, B., Aksoy, E., vd. (2002). Erken doğum tehdidinde risk faktörlerinin belirlenmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 33(3), 15-19. <https://doi.org/10.16948/zktb.38247>
49. 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 Jan 1;13(1).
50. Marti-Carvajal A, Pena-Martí G, Cominian-Carrasco G, Muñoz-Navarro S, Luco M, Marti-Pena A, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group result in Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nurt*. 2004;54(1):45-9.

51. Makhoul MA, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Adverse pregnancy outcomes among women with prior spontaneous or induced abortions. *Am J Perinatol*. 2014;31(9):765-72.
52. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1809.
53. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the Interval between Pregnancies on Perinatal Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 1999 Feb 25;340(8):589-94
54. 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 e1-6.
55. Getahun D, Lewrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick 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 e1-6.
56. 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. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):402-15.
57. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, et al: Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among non-obese black and White women. *Obstet Gynecol* 85;909, 1995
58. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, reproduction HO... of, 2003 undefined. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *academic.oup.com*[Internet]. [cited 2023 Apr 25]; Available from: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-abstract/68/6/2274/2683869>
59. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167-76.

60. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2000; 89:1117-9.
61. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-6.
62. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome *J Nutr* 2003;133:1737-40
63. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996;275:1127-8.
64. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al: The preterm prediction study : Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirtyfive weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 175:1286, 1996
65. Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997;11:201-15. Lockwood CJ.
66. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 26];180(1 Pt 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9914630/>
67. Casenueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, et al: Possible interplay between vitamin -C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: Facts and hypothesis. *Med Hypotheses* 64:241, 2005
68. Hoffman JD, Ward K. Genetic factors in preterm delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:203.
69. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, et al. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992;56: 365-70 .
70. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1218-22.

71. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G, et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia. Venezuela: Arch Latinoam Nutr 2004;54:45-9.
72. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. Am J Epidemiol. 2004 Nov 1; 160(9): 886-892.
73. Bhattacharya, S., et al., Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol, 2010. 115(6): p. 1125-1133.
74. Voltolini, C., et al., Understanding spontaneous preterm birth: from underlying mechanisms to predictive and preventive interventions. Reprod Sci, 2013. 20(11): p. 1274-92.
75. Romero, R., et al., Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(5): p. 1125-30.
76. Ferguson KK, O'Neill MS, Meeker JD. Environmental contaminant exposures and reterm birth: a comprehensive review. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2013;16(2):69-113.
77. Manns-James L. Bacterial vaginosis and preterm birth. J Midwifery Womens Health. 2011 Nov-Dec;56(6):575-83.
78. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. BJOG. 2003 Apr;110 Suppl 20:3-7
79. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi 2001:291-292
80. 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. The New England journal of medicine. 1996;334(9):567-72.
81. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesteron and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. New England Journal of Medicine. 2007 Aug 2;357(5):462-9.
82. Jams 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. *The New England journal of medicine*. 1996;334(9):567-72.
83. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
 84. Jacobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309–13
 85. Lumley J. Epidemiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1993; 7: 477-498.
 86. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113:17-42.
 87. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 4];150(1):17–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13184>
 88. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):313
 89. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94:5-11.
 90. Hosseini MS, Yaghoobipour S. Late pregnancy outcomes in women with vaginal bleeding in their first trimester. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2013 Oct 1;63(5):311–5.
 91. Petrozella L, Dashe J, ... DMO&, 2011 undefined. Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2023 Jul 22]; Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/FullText/2011/02000/Clinical_Significance_of_Borderline_Amniotic_Fluid.20.aspx
 92. Many A, Hill L, Lazebnik N, Gynecology JMO&, 1995 undefined. The association between polyhydramnios and preterm delivery. Elsevier [Internet].

[cited2023Jul22];Availablefrom:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002978449500179U>

93. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.*2004;104(4):777-783.
94. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 86.
95. MacDorman MF. Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth and infant mortality in the United States: an overview. *Semin Perinatol.* 2011Aug;35(4):200-8.
96. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. I. Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Diagn Gynecol Obstet* 1979;1:127–37.
97. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 622–26
98. Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane database of systematic reviews issue.* 2015;2.
99. Agrawal, V. and E. Hirsch, Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012. 17(1): p. 12-9.
100. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21st edition. 2001. 689-727.
101. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1493
102. DiGiulio DB, Gervasi MT, Romero R et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med.*2010 Sep;38(5):495-502.

103. 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.
104. Iams, J.D., Prediction and early detection of preterm labor. Obstet Gynecol, 2003. 101(2): p. 402-12.
105. BISHOP EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstetrics & Gynecology. 1964;24(2):266-8.
106. Ness A, editor Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. Seminars in perinatology; 2009: Elsevier.
107. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Birth. In: Gabbe ST, editor. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. Sixth Edition ed2012. p. 627-56.
108. Son, M. and E.S. Miller, Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. Semin Perinatol, 2017. 41(8): p. 445-451.
109. Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 2007; 109:863.
110. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in prediction of spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:200-3.
111. 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. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;182(3):636-43.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists: Magnesium sulfate use in obstetrics Committee Opinion No. 652, January 2016
113. 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.
114. Berghella, V., et al., Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012. 25(11): p. 2287-2290.

115. Romero, R., et al. Progesteron to prevent spontaneous preterm birth. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2014. Elsevier.
116. 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.
117. Conde-Agudelo, A., et al., Vaginal progesteron 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.
118. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cerclage for the management of cervical insufficiency. Practice Bulletin No. 142. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2014;123:372–9.
119. 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.
120. Berghella, V., et al., Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. 25(11): p. 2287-2290.
121. Miller, E. S., et al., Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 2014. 123(6): p. 1311-1316.
122. Awwad, J., et al., A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesteron 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.
123. 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).
124. 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.

125. 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.
126. ACOG Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*.2016 Jan;127(1):e39-51.
127. Kenyon SL,Taylor DJ,Tarnow-Mordi W,forthe ORACLE Collaborative Group.Broad spectrum antibiotics for preterm,prelabour rupture of fetal membranes:the ORACLE Irabdominezed trial.*Lancet* 2001;357:979-988.
128. Obstetricians, A. C. o. and Gynecologists, Management of preterm labor. ACOG practice bulletin no 43. *Obstet Gynecol*, 2003. 101(5 Pt 1): p. 1039-
129. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:256.
130. Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1443.
131. Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesselink JW, et al. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG* 2011; 118:510.
132. Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf* 1996; 15:261.
133. Caritis SN, Chiao JP, Moore JJ, Ward SM. Myometrial desensitization after ritodrine infusion. *Am J Physiol* 1987; 253:E410.
134. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor.
135. Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour. *Drugs* 2004; 64:375.
136. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD002860.

137. Oksana Shynlova 1, Lubna Nadeem 2, Stephen Lye. Progesterone control of myometrial contractility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023 Nov;234:106397. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106397.
138. Pařízek A, Koucký M, Dušková M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:159-65. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.008. Epub 2013 Feb 28.
139. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;69:40-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.
140. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75:237–245.
141. Berghella V, Gulersen M, Roman A, Boelig RC. Vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Oct;5(10):101116. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.
142. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1183-1194. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8.
143. Wu SP, De Mayo FJ. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:171-190. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.03.001
144. L M Cousins, C J Hobel, R J Chang, D M Okada, J R Marshall. Serum progesterone and estradiol-17beta levels in premature and term labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Mar 15;127(6):612-5. doi: 10.1016/0002-9378(77)90359-3.
145. Conde-Agudelo A, Romero R, Rehal A, Brizot ML, Serra V, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 Dec;229(6):599-616.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937823003174>

146. Yating Sun 1, Aizhen Zhu. Effect of body mass index on progesterone level on trigger day in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *Gynecol Endocrinol*.2024;40(1):2364892. doi: 10.1080/09513590.2024.2364892.
147. Hojeij B, Rousian M, Sinclair KD, Dinnyes A, Steegers-Theunissen RPM, Schoenmakers S. Periconceptual biomarkers for maternal obesity: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2023 Apr 15;24(2):139–75. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-022-09762-5>
148. Jia Ying Goh, Song He, John Carson Allen, Rahul Malhotra, Thiam Chye Tan. Maternal obesity is associated with a low serum progesterone level in early pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Sep 1;27(3):97-100. doi: 10.1515/hmbci-2015-0030.
149. Adam J Devall 1, Argyro Papadopoulou 1, Marcelina Podeseck 1, David M Haas 2, Malcolm J Price 3, Arri Coomarasamy 1, Ioannis D Gallos 1. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4(4):CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2.
150. Haas DM, Bofill Rodriguez M, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jun 11;6(6):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub6.PMID: 40497447 Review.
151. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery HC, Beeson LE, Do V, Price MJ, Tobias A, Tunçalp Ö, Lavelanet A, Gülmezoglu AM, Coomarasamy A, Gallos ID. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 1;6(6):CD012602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
152. He S, Allen JC, Malhotra R, Østbye T, Tan TC. Association of maternal serum progesterone in early pregnancy with low birth weight and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Jun 17;29(12):1999–2004. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2015.1072159>.

