

# Bölüm 6

## Preterm Doğum ve Öngörülmesi



Engin YURTÇU<sup>1</sup>

Betül KEYİF<sup>2</sup>

### Giriş

37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanan preterm doğum, yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önde gelen nedenlerindedir ve dünya genelinde hem tekil hem de çoğul gebeliklerin önemli bir komplikasyondur. Preterm doğumlar, yenidoğan ölümlerinin %70'inden ve bebek ölümlerinin üçte birinden sorumludur. Preterm doğan çocukların uzun dönemde nörolojik ve gelişimsel bozukluklara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Preterm doğum insidansı ülkelere göre değişmekle birlikte % 5-13 aralığındadır. Avrupa ülkelerinde insidans %5-10 Amerika Birleşik Devletleri'nde ise (ABD) %11-12 arasındadır. Dünya genelinde her yıl 15 milyon preterm doğum gerçekleşmektedir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında, ABD'de ve dünyadaki diğer ülkelerde preterm doğum sayısında endişe verici bir artış meydana gelmiştir. Preterm doğum oranındaki bu artışa; ortalama anne yaşındaki artışı, yardımcı üreme tekniklerinin kullanım sıklığındaki artış, infertiliteden bağımsız çoğul gebeliklerdeki artış, endikasyon üzerine preterm doğum oranlarındaki artış gibi birçok faktörün katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ABD'de preterm doğum sayısı 2006 yılında %12.8 ile en yüksek sayıya ulaşmıştır ancak 2013 yılında ilk defa %11.4 ile 2000 yılından beri en düşük seviyeye inmiştir. Bu düşüşte hem spontan hem de endike preterm doğumlardaki azalma etkili olmuştur [1,2].

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, drenginyurtcu1@hotmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, betul\_keyif@hotmail.com



### 3) Çoğul gebelikler:

Daha önceden preterm doğum öyküsü olsun ya da olmasın kısa servikal uzunluğa sahip çoğul gebeliklerde progesteron desteğini veya serklajın veya her ikisinin etkisi ile ilgili mevcut veriler, bu ajanların kullanımlarını desteklememektedir.

Kısa servikal uzunluk nedeniyle ikiz gebeliklerde **serklaj** uygulamasının etkinliğinin araştırıldığı bir meta-analizde serklaj uygulamasının 35. gebelik haftasından önce preterm doğum riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı gösterilmiştir. (RR 2.15, 95% CI 1.15– 4.01) [44]. 2015 yılında yayımlanan başka bir meta-analizde kısa servikal uzunluğa sahip ikiz gebeliklerde serklaj uygulamasının çok düşük doğum ağırlığı ve RDS insidansını arttırdığı gösterilmiştir. [47] Dolayısıyla ikiz gebeliklerde **serklaj önerilmemektedir**.

**Progesteron** tedavisi ikiz veya üçüz gebeliklerde preterm doğum insidansını azaltmadığından, çoğul gebeliklerde preterm doğumu önlemek amacıyla kullanımı önerilmemektedir [17]. Bununla birlikte ikiz gebeliklerde progesteronun etkisini değerlendiren bir meta-analizde progesteronun nonkomplike seçilmemiş ikiz gebeliği olan kadınlarda gebelik süresini uzatmadığı ve perinatal sonuçları iyileştirmede gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada servikal uzunluğu 25mm'den kısa olan ikiz gebelik sub grubunda perinatal sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. [48]

18-22. gebelik haftaları arasında kısa servikal uzunluk ( $\leq 25$ mm) saptanan ikiz gebelerde **pesserin** etkinliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışmada (n:154) , pesser uygulanan grupta (n:68) 34. gebelik haftasından önceki preterm doğumlarda anlamlı bir şekilde azalma saptandı (%16'ya karşı vs %39 RR:0.41; 95% CI 0.22-0.76) [49]. İkiz gebeliği olan hastalarda (n:1180) pesserin etkinliğini araştıran başka bir randomize kontrollü çalışmada, hastaların yarısına 20-25. haftalarında pesser uygulandı. Pesser ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı, kısa serviksi ( $\leq 25$ mm) olan subgrup analizinde de farklılık yoktu [50]. Çoğul gebelikte pesserin preterm doğum riskini önlemedeki etkinliğini anlayabilmek için **daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır**.

## Kaynaklar

1. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):80-8.
2. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):68-73.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.



## ANTENATAL BAKIM

4. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Sep;183(3):738-45.
5. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42.
6. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202.
7. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):186-93.
8. Combs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:215–23.
9. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a metaanalysis. *JAMA* 2006; 295: 1809–23.
10. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309–13.
11. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139e47.
12. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000262.
13. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
14. Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick C, Chen W, et al. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):378.e1-6.
15. Magro Malosso ER, Saccone G, Simonetti B, Squillante M, Berghella V. US trends in abortion and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep;31(18):2463-2467.
16. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016;105:73– 85.e1–6.
17. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):e964-173.
18. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 171. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128:e155-64.
19. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Labor and Birth. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D, Berghella V, Grobman W. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017: 615-646.
20. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M et al. et.al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Feb;192(2):350-9.
21. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et.al. Cost-effectiveness of diagnostic testing strategies including cervical-length measurement and fibronectin testing in women with symptoms of preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 596–603



22. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
23. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 21;3(3):CD004454.
24. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):248.e1-9.
25. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661.
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec; 209(6): 551. e1-551. e18
27. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 5;2014(6):CD002255.
28. Witter FR, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:553-9
29. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JB, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 5;(6):CD001992. doi: 10.1002/14651858.CD001992.pub3.
30. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol.* 2007 Apr;24(4):207-13.
31. Crowter CA, Brown J, McKinlay CY, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 15;(8):CD001060
32. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop preterm labor due to bone changes in exposed babies. May 30, 2013
33. Committee Opinion No 652: Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):e52-e53.
34. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 6;(6):CD004452. doi: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
35. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2117-2124.
36. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e39-e51.
37. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004735.

38. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. CUnical chorioamnionitis and the prognosis for very low birthweight infants. *Obstet Gynecol* 91:725-9, 1998
39. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e165-77.
40. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375.e1–8.
41. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663–71.
42. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. *N Engl J Med* 2007;357: 462–9.
43. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PREGNANT Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18–31.
44. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181–9.
45. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. *Lancet* 2004;363:1849–53.
46. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. *Lancet* 2012;379:1800–6.
47. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2317-2324. doi: 10.1001/jama.2017.18956.
48. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al; Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2015 Jan;122(1):27-37.
49. Goya MM, Rodo C, De la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Llorba E, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with a short cervix: RCT (PECEP-twins). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014: 44.
50. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015.
51. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73