



PERİNATOLOJİ UZMANLARI DERNEĞİ

PRETERM EYLEM VE DOĞUM KILAVUZU

22.02.2020

Metin Altay, Merih Bayram, Aydan Biri, Esra Esim Büyükbayrak, Özgür Deren, Fedi Ercan, Derya Erođlu, Aytül Çorbacıoğlu Esmer, Cihan İnan, Hakan Kanit, K. Emre Karaşahin, M. Tamer Mungan, Özlem Pata, Berkan Sayal, Hakan Timur, Miğraci Tosun, Mert Turğal, Nihal Şahin Uysal, Filiz F. Yanık*
*Çalıştay katılımcıları soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| I- Giriş ve Genel Bilgiler | s.1 |
| II- Preterm Doğum Risk Faktörleri | s.2 |
| III- Preterm Doğum Öngörüsü | s.3 |
| IV- Preterm Doğumların Önlenmesi | s.3 |
| A- Genel Önlemler | s.3 |
| B- Öyküye Dayalı Önlemler | s.4 |
| i. Geç Düşük/Preterm Doğum Öyküsü Varlığında Önlemler | s.4 |
| ii. Servikal Operasyon Öyküsü Varlığında Önlemler | s.5 |
| C- Kısa Serviks Varlığında (Ultrasonografiye Dayalı) Önlemler | s.5 |
| D- Servikal Açıklık Varlığında (Pelvik Muayeneye Dayalı) Önlemler | s.6 |
| E- İkiz Gebeliklerde Önlemler | s.6 |
| V- Preterm Eylem Tanısı ve Yönetimi | s.6 |
| VI- Preterm Erken Membran Ruptürü Tanısı ve Yönetimi | s.9 |
| VII- Preterm Gebeliklerde Doğum Şekli | s.11 |

I- Giriş ve Genel Bilgiler

Preterm eylem (PTE), gebeliğin 20^{0/7} – 36^{6/7} haftaları arasında, servikte silinme ve açılmaya yol açacak kuvvet ve sıklıkta uterin kasılmaların varlığıdır. Gebeliğin 20^{0/7} – 36^{6/7} hafta aralığında sonlanması preterm doğum (PTD) olarak tanımlanır (1-3). Bazı otoriteler doğum sınırını ≥ 22 hafta ya da ≥ 500 g yenidoğan ağırlığı olarak da alabilmektedir (2).

PTD yaklaşık %10 oranında görülür (1,2). Türkiye’de, çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda PTD prevalansı %10-15 aralığında değişmekte ve Türkiye genelinde %12 civarında olduğu bildirilmektedir (2,4-7). PTD perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olup, konjenital anomalisi olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75’inden sorumludur (8).

Gebelik yaşına göre preterm doğumlar:

- 20^{0/7} - 27^{6/7} hafta: ileri derecede erken PTD (tüm preterm doğumların %5,3’ü),
- 28^{0/7} - 31^{6/7} hafta: çok erken PTD (tüm preterm doğumların %10,4’ü),
- 32^{0/7} - 33^{6/7} hafta: orta derecede erken PTD,
- 34^{0/7} - 36^{6/7} hafta: geç PTD olarak sınıflandırılır (1,2).

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

Preterm doğumlar nedenlerine göre spontan ve endike PTD olarak gruplandırılır. Endike preterm doğumlar yaklaşık %20-30 oranında olup, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı gibi maternal veya fetal endikasyonlarla gerçekleştirilen doğumlardır. Geri kalan spontan preterm doğumların da yaklaşık yarısı spontan PTE, yarısı da preterm erken membran rüptürü (PEMR) sonucunda gerçekleşir (10).

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

TABLO I: SPONTAN PRETERM DOĞUMLARIN PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR (1)

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

II- Preterm Doğum Risk Faktörleri

Gebelik öncesinde veya gebelikte, öykü ve antenatal muayene bulgularına göre preterm doğuma ilişkin birtakım risk faktörleri saptanabilir (Tablo II) (11-13). Tekil gebeliler için 'PTD öyküsü' ve '22-24. haftalarda servikal uzunluğun <25 mm olması' en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (12,14). Son yıllarda vajinal mikrobiyota ve genetik yatkınlıklar üzerinde de araştırmalar yoğunlaşmıştır.

TABLO II: PRETERM DOĞUM RİSK FAKTÖRLERİ (11-13)

ÖYKÜ VE MATERNAL ÖZELLİKLER

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

MEVCUT GEBELİK ÖZELLİKLERİ

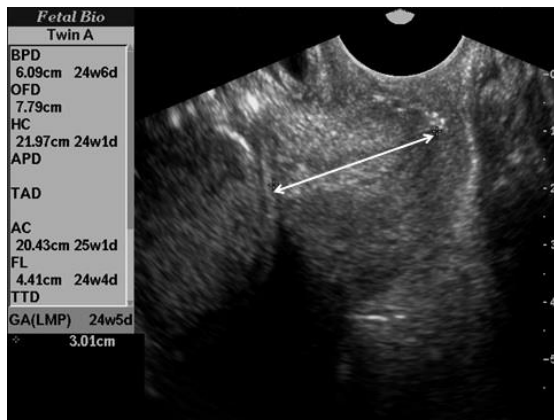
- Gebelikte anemi (birinci/üçüncü trimesterde $Hb < 11$ g/dL, ikinci trimesterde $Hb < 10,5$ g/dL)
- Antenatal kanamalar (özellikle ikinci veya üçüncü trimester kanaması)
- İn vitro fertilizasyon (IVF) gebelikleri
- Çoğul gebelikler
- Plasental yetmezlik
- Plasenta previa
- Erken (birinci trimester) ikiz-eşi kaybı
- Polihidramniyos
- Oligohidramniyos
- Enfeksiyonlar
- Preterm eylem (PTE)
- Kısa serviks (32 haftadan önce serviksin <25 mm olması)

III- Preterm Doğum Öngörüsü

Risk faktörlerinden yola çıkarak geliştirilen çeşitli skorlama sistemlerinin PTD öngörüsünde yararı gösterilememiştir (11). Öte yandan, çok merkezli ve geniş çaplı bir araştırma olan Preterm Öngörü Çalışmasında (The Preterm Prediction Study), spontan PTD öyküsü olup, 22-24. haftalarda servikal uzunluk ölçümü <25 mm ve servikovajinal fetal fibronektin (fFN) testi pozitif olan gebelerde 32 hafta öncesi doğum riski %50 olarak saptanmış ve bu risk faktörlerinin önemli olduğu bildirilmiştir (12).

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

ŞEKİL I: TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ (TV USG) İLE SERVİKAL UZUNLUK ÖLÇÜMÜ



Ölçüm tekniği:

- 14 hafta sonrası,
- Mesane boş olmalı,
- TV USG ile serviksle dayanmadan internal servikal ostan eksternal osa olan mesafe ölçülür.
- Özellikle uzun servikslerde servikal kanal eğri bir görüntü verebilir. Bu durumda da eğrilik gözardı edilerek, yine direkt internal ostan eksternal osa olan mesafe ölçülebilir.
- Üç ölçüm yapıp en kısası esas alınır.
- 50 mm üzerindeki ölçümler alt segmentin kontraksiyonu ile ilişkili olabilir; gerçek servikal uzunluğu göstermeyebilir.

IV- Preterm Doğumların Önlenmesi

Preterm doğum patogenezinde farklı mekanizmalar mevcut olup, bazen aynı olguda birden fazla mekanizma rol oynayabilmektedir (Tablo I). Dolayısıyla, preterm doğumu önlemeye yönelik uygulamalar, risk taşıyan gebelerin hepsinde başarı gösteremeyebilir (15-18). Tüm dünyada yıllar içerisinde bu uygulamalara rağmen PTD oranlarında bir azalma söz konusu olmamıştır (16).

A- Genel Önlemler

- Çoğul gebeliklerin önlenmesi.
- Adölesan gebeliklerin önlenmesi.
- İki gebelik arasında tercihen 12 aydan fazla süre olması.
- Uygun beslenme ile ideal vücut ağırlığının sağlanması: Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ) 18,5-24,9 kg/m² aralığında olması ve tekil gebeliklerde 11,5-16 kg aralığında - daha az kilolu olanlar daha fazla, daha fazla kilolu olanlar daha az olacak şekilde - kilo alımı idealdir (19).
- Gebelikte bakteriyel vajinozise yönelik tarama önerilmez ancak saptanırsa tedavi edilir.
- Asemptomatik bakteriüriye yönelik olarak ilk antenatal vizite idrar kültürü yapılması önerilir.
- Üçüz ve üzeri çoğul gebeliklerde multifetal gebelik redüksiyonu seçeneği ailelere sunulmalıdır.

B- Öyküye Dayalı Önlemler

i. Geç düşük/Preterm Doğum Öyküsü Varlığında Önlemler

● Önceki gebeliklerin herhangi birinde geç düşük/PTD öyküsü varsa:

- Gebeliğin 16. haftasından itibaren progesteron kullanılması önerilir ve 36. haftaya kadar devam edilir (20,21). 17 OH progesteron kaproat (17OHPK) ile yapılan çalışmalar 37 hafta altı preterm doğumların %34 oranında önlenebildiğini göstermiştir (21). Hangi preparatın nasıl kullanılacağına olgu bazında karar verilebilir (Tablo III). Mikronize progesteron, doğal progesterona yakınlığından dolayı ve vajinal kullanımda sistemik yan etkilerin daha az, biyoyararlanımın daha yüksek olması nedeniyle tercih edilebilir.

- Bu olgularda ayrıca 16. haftadan itibaren iki haftada bir servikal uzunluk takibi yapılır. Kısalma saptanırsa ek önlemler gerekir (bakınız: Kısa Serviks Varlığında (Ultrasonografiye Dayalı) Önlemler).

TABLO III: PROGESTERON PREPARATLARI VE DOZLARI (20,21)

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

● Önceki gebeliklerin iki veya daha fazlasında geç düşük/PTD öyküsü varsa, ve özellikle de düşük ya da 28 hafta altı preterm doğumlar ağrısız servikal açılma ile gerçekleşmişse (tipik servikal yetmezlik öyküsü):

-12-14. haftalarda, fetal anomali ve anöploidi tarama testleri yapıldıktan sonra proflaktik servikal serklaj önerilir; ancak obstetrik öyküye göre daha geç haftalarda da uygulanabilir.

-McDonald (Şekil II) veya Shirodkar tipi serklajın birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (22).

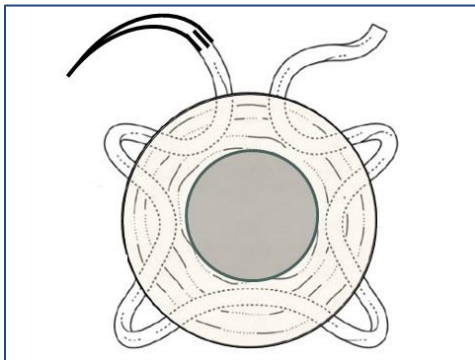
-Serklaj operasyonlarında rutin antibiyotik profilaksisi tartışmalıdır (ancak servikal açıklığın olduğu muayene endike olgularda önerilir); gerekli durumlarda sefalosporin grubu tercih edilir (22).

-Proflaktik servikal serklaj olgularında preoperatif-postoperatif progesteron kullanımının yararı kanıtlanamamıştır (22). Serklaj öncesinde kanama veya başka bir nedenle zaten progesteron kullanmakta olan olgularda tedaviye devam edilebilir.

-Sütürler, doğum eylemi başlamaz veya herhangi bir nedenle doğum kararı alınmaz ise, 36-37. haftaya kadar tutulur.

-McDonald veya Shirodkar tipi serklaj başarısız olursa, bir sonraki gebelik öncesinde ya da gebelik sırasında laparoskopi veya laparotomi ile transabdominal servikoistmik serklaj önerilir. Transabdominal serklajı olan gebelerin mutlaka sezaryen ile doğum yapması gerekir.

ŞEKİL II: MCDONALD SERVİKAL SERKLAJ



Öykü, ultrasonografi veya muayene endike olarak, genellikle 12-14. gebelik haftasından 24-26. haftalara kadar uygulanır. Hangi haftaya kadar uygulanacağı, her merkezin kendi yenidoğan sonuçları ve yaşayabilirlik sınırına göre belirlenir; 28 hafta ve üzerinde serklaj önerilmez. İşlem için polyester veya mersilen tape sütür kullanılabilir. (22,23)

ii. Servikal Operasyon Öyküsü Varlığında Önlemler

-Radikal trakelektomi, konizasyon veya derin LEEP (loop electrosurgical excision procedure) gibi servikal operasyonlar geçirmiş olan hastalarda 12-14. haftalarda serklaj önerilir.

-Yeterli serviks dokusu yoksa (serviks <15 mm ise), gebelik öncesinde transabdominal servikoistmik serklaj uygulanabilir.

C- Kısa Serviks Varlığında (Ultrasonografiye Dayalı) Önlemler

i. Asemptomatik qebeler (ağrılı uterin kontraksiyonlar yok, pelvik muayenede servikal açıklık yok)

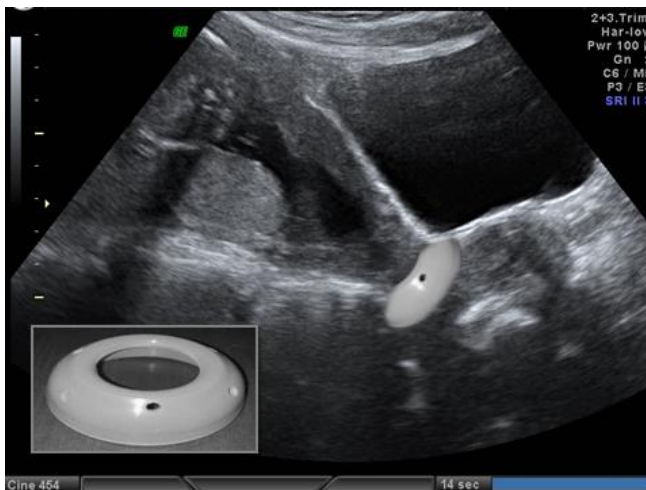
●Geç düşük/PTD öyküsü yok:

- 18-24 hafta taramasında veya rastlantısal olarak 32. gebelik haftasından önce TVUSG ile yapılan ölçümlerde serviks <25 mm ise vajinal progesteron preparatları önerilir ve 36 haftaya kadar devam edilir. Servikal uzunluğun <25 mm olması, 16-22 haftalar için 3 persentilin, 22-32 haftalar için 10 persentilin altına işaret eder (24).
- 24-26 hafta öncesinde serviks <10 mm ölçülürse vajinal progesteron ile birlikte servikal serklaj önerilebilir (25).
- Serviks <15 mm ve gebelik \geq 24-26 hafta ise vajinal progesteron ile birlikte servikal pesser denenebilir (26,27) (Şekil III). 32 hafta ve üzerinde pesser önerilmez.

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

- 16. haftadan itibaren TVUSG ile iki haftada bir servikal uzunluk ölçümü yapılır. Ölçüm sonuçlarına göre yönetim düzenlenir.
- 24-26. gebelik haftasından önce serviks <25 mm saptanırsa progesterona ek olarak servikal serklaj önerilir. Serklaj sonrası progesteron kullanımına vajinal preparatlar ile devam edilmesi tercih edilir.
- 24-26 haftadan 32 haftaya kadar serviste kısalma (<25 mm) saptanırsa serklaj önerilmez ancak servikal pesser uygulanabilir (Şekil III). Progesteron kullanımının vajinal preparatlar ile sürdürülmesi tercih edilir.
- İntramüsküler 17OHPK kullanmakta olan olgularda 24-26 hafta altında servikte kısalma (<25 mm) tespit edildiğinde klasik olarak servikal serklaj önerilse de, mevcut tedavi kesilerek vajinal progesteron başlanmasının serklaj kadar etkili olabileceği ileri sürülmüştür (20,28).

ŞEKİL III: SERVİKAL PESSER



Etki mekanizmaları (26,27):

- Uteroservikal açığı daraltır.
- Membranların internal osa olan basınç etkisini uterus alt segment ön duvarına yansıtır.
- İnternal servikal osu daraltarak asendan enfeksiyon riskini azaltır.

Sıklıkla vajinal akıntıda artışa neden olur.

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

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

D- Servikal Açıklık Varlığında (Pelvik Muayeneye Dayalı) Önlemler

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

- Letal fetal anomaliler, koryoamniyonit, membran rüptürü, aktif kanama, plasenta dekolmanı, preterm eylem ve servikal açıklığın 4 cm ve üzerinde olması durumunda serklaj uygulanmaz.
- Özellikle 2 cm ve üzerinde servikal açıklık varlığında intraamniyotik enfeksiyon olasılığı yüksektir. Serklaj operasyonu öncesinde subklinik intraamniyotik enfeksiyonu ekarte etmek için, yarar-zarar gözetilerek amniyosentez yapılabilir (22). Ancak, amniyosentezin bu olgularda daha riskli olduğu, membran rüptürüne yol açabileceği ve enfeksiyon riskini arttırabileceği dikkate alındığında, diğer bir seçenek de amniyosentez yapmadan ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında serklaj uygulanmasıdır. Ampirik tedavide PEMR'de kullanılan antibiyotik tedavi rejimleri kullanılabilir (bakınız sayfa 10).
- McDonald tipi serklaj kolaylık açısından tercih edilebilir (Şekil II).
- Serklaj operasyonlarında rutin antibiyotik profilaksisi tartışmalı olsa da, muayene endike olgularda yararlı olabilir (29). Profilaksi için sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılabilir.
- Serklaj öncesinde ve/veya sonrasında progesteron kullanımının yararı gösterilememiştir (22).
- Muayene endike serklaj olgularında, serklaj işlemi prostaglandin sentezini daha da arttırabileceği için, operasyon öncesinde 100 mg rektal supozituar tek doz ve sonrasında 48 saat süre ile 4x25 mg /gün po şeklinde indometazin kullanılabilir (29).
- Yenidoğan sonuçları çoğu zaman olumlu olduğundan, 28 hafta ve üzerinde serklaj önerilmez. 24-28. haftalar arası tartışmalıdır. Genellikle 24 hafta olarak kabul edilen yaşayabilirlik sınırı sonrasında serklaj uygulaması tercih edilmemektedir.
- Sütürler, doğum eylemi başlamaz veya herhangi bir nedenle doğum kararı alınmaz ise, 36-37. haftaya kadar tutulur.

E- İkiz Gebeliklerde Önlemler

-Sadece çoğul gebelik endikasyonu ile progesteron, servikal serklaj veya pesser uygulaması önerilmez.

-PTD öyküsü olanlarda 17OHPK kullanımının yararı tartışmalıdır (30,31).

-Tipik servikal yetmezlik öyküsü varlığında profilaktik serklaj önerilebilir (32).

-32 hafta altında kısa serviks (<25 mm) saptanan ikiz gebelere vajinal progesteron önerilebilir (33). Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak pesser uygulaması da bir seçenek olarak sunulabilir (34,35). Serklaj önerilmez.

-Servikal açıklık varsa pelvik muayeneye dayalı acil serklaj önerilir (32).

V- Preterm Eylem Tanısı ve Yönetimi

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

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

-Serviks <20 mm ise PTE olarak kabul edilir.

-Serviks >30 mm ise bir süre takip önerilir. Takip süresince Ringer Laktat infüzyonu ile intravenöz hidrasyon yapılabilir. Servikal değişiklikler olmaz ve semptomlar gerilerse, gebe evine gönderilebilir.

-20-30 mm arasında servikal uzunluğu olan semptomatik kadınlarda fFN testi önerilmektedir. Test pozitif ise PTE tanısı konularak gerekli müdahaleler yapılır; negatif ise yine Ringer Laktat infüzyonu yapılarak takip önerilir. Ancak bu test ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle literatürdeki çalışmalara dayanarak servikal uzunluğu <25 mm olan olguların PTE olarak kabul edilmesi ve gerekli tetkik, müdahale ve tedavilerin yapılması uygun olur.

PTE Yönetimi:

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

TABLO IV: PRETERM EYLEM İLE BAŞVURAN GEBELERDE DOĞUMUN ENDİKE OLDUĞU DURUMLAR

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

●PTE ile başvuran gebelere şu laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır:

-Tam kan sayımı

-CRP

-Tam idrar tetkiki

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

●Hastaneye yatırılarak aktiviteler kısıtlanır (ancak, mutlak yatak istirahati önerilmez).

●Tokolitik tedavi: 24^{0/7} – 33^{6/7} haftalar arasında doğumu geciktirmek için 48-72 saat süre ile önerilir. Antenatal steroidlerin etki etmesi veya gebenin tersiyer bir merkeze sevk için zaman kazandırır. Nadiren, olgu bazında, 23 haftalık veya ≥34 haftalık gebeliklerde kullanımı da söz konusu olabilir. Tokolizin amacı gebeliği terme ulaştırmak değildir; dolayısıyla uzun süreli tokolitik kullanımı önerilmez.

Tokolitik ajanların doğumu geciktirme açısından etkinlikleri genellikle benzer olup, birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (3). Kullanım kolaylığı ve yan etki profilleri tercihleri belirler (Tablo V).

●Antenatal steroid: Antenatal steroid uygulaması fetal akciğer matürasyonunu hızlandırır. Betametazon veya deksametazon kullanılabilir (Tablo VI) (37). Betametazon, deksametazona göre daha etkili olduğu için, genellikle tercih edilir. Klasik olarak 24^{0/7} – 33^{6/7} gebelik haftalarında önerilir.

23. haftada veya geç preterm dönemde (34^{0/7} – 36^{6/7} hafta) olgu bazında uygulanabilir. Maksimum etki ilk uygulamadan 48 saat sonra başlar ve 2 hafta kadar sürebilir. Gebelikte diyabet olması kontrendikasyon teşkil etmez; ancak bu uygulamanın 5-7 güne kadar kan şekeri regülasyonunu bozabileceği bilinmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır. Çoğul gebeliklerde uygulama şekli ve dozunda farklılık yoktur.

TABLO V: TOKOLİTİK AJANLAR

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

TABLO VI: ANTENATAL STEROİD UYGULAMASI (37)

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

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

●Grup B streptokok (GBS) profilaksisi:

-PTE olgularında, herhangi bir enfeksiyon saptanmadığı takdirde, Grup B Streptokok profilaksisi dışında rutin antibiyotik kullanımının yeri yoktur.

-GBS kültürü için vajinal ve rektal örnek alınır.

-PTE tanısı konulan gebelere, kültür alındıktan sonra GBS profilaksisi başlanması önerilir (TABLO VII) (38). Kültür sonucu negatif gelirse profilaksi kesilir. PTE durdurulursa profilaksi yine kesilir. PTE durdurulamazsa ve kültür sonucu pozitif ise, doğuma kadar profilaksiye devam edilir.

TABLO VII: GRUP B STREPTOKOK PROFLAKSİSİNDE KULLANILABİLECEK ANTİBİYOTİKLER (38)

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

●MgSO₄ ile nöroprofilaksi: Preterm doğan bebeklerde serebral palsi riskini azaltmaya yönelik olarak 24^{0/7} – 31^{6/7} hafta aralığında önerilir. Özellikle 28 hafta altındaki gebeliklerde nöroprotektif etki daha belirgindir. 24 saat içerisinde doğumun gerçekleşmesi bekleniyorsa eklampsi profilaksisine benzer şekilde uygulanır (4-6 g 15-20 dk içerisinde yavaş iv yüklemeyi takiben 1-2 g/sa iv infüzyon) (39). Doğum gerçekleşmez ise 48 saat sonra kesilir.

VI- Preterm Erken Membran Ruptürü (PEMR) Tanısı ve Yönetimi

Tanım ve Genel Bilgiler:

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

PEMR risk faktörleri preterm eylem ve doğum ile benzerdir (Tablo II). Ancak, özellikle de erken gebelik haftalarında, etiolojide intraamniyotik enfeksiyon daha ön plandadır. PEMR olgularında postpartum enfeksiyon riski de yüksek olup, %15-20 civarındadır (40). İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyonun etkisiyle yenidoğanda nörolojik hasar riski daha fazladır. Ciddi ve uzun süreli oligohidramniyos varlığında, özellikle 24 hafta altında pulmoner hipoplazi, Potter sendromu (atipik yüz görünümü, düşük kulaklar) ve ekstremitelerde deformiteleri gelişebilir (41).

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

PEMR - Tanı:

-Öykü: Aniden ve normal vajinal akıntıdan daha fazla miktarda su gelişi öyküsü.

-Steril eldivenle muayene: Servikal silinme ve açıklık değerlendirilirken aynı zamanda su gelişi saptanabilir.

-Steril spekulum muayenesi: Vajende amniyotik sıvı göllenmesi varlığı ya da Valsalva manevrası ile eksternal servikal ostian su gelişinin gözlenmesi, direkt olarak PEMR tanısını koydurabilir.

-Vajinal pH: Normalde 4,5-6 arası olması gereken vajinal pH, PEMR'de bazik değerlere kayar çünkü amniyotik sıvı pH'sı 7,1-7,3 arasındadır. Kan, semen, alkali antiseptikler, bakteriyel vajinozis yalancı pozitifliğe neden olabilir. Uzun süreli PEMR ve ciddi oligohidramniyos varlığında ise, yalancı negatif olarak, vajinal pH asidik ölçülebilir.

-Transabdominal ultrasonografi: Amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi için vertikal tek cep ölçümü en pratik yöntemdir. Amniyotik sıvının en derin olduğu ve kordon veya fetal kısımları

içermediği bir cep bulunur ve vertikal olarak derinlik ölçümü yapılır. Ölçüm 2 cm altında ise oligohidramniyos olarak kabul edilir. Hiç amniyotik cep izlenmiyorsa anhidramniyos söz konusudur. Oligohidramniyos/anhidramniyos PEMR tanısını destekler.

-PAMG-1 (plasental alfa mikroglobulin-1) testi (Amnisure, QIAGEN): Bu test, amniyotik sıvıda bulunan PAMG-1 proteinini vajende tespit etme esasına dayanır ve çok düşük miktarları bile %99'lara varan duyarlılıkla saptayabilmektedir (sensitivite %94,4-98,9, spesifisite %87,5-100) (42). IGFBP-1 (insulin like growth factor binding protein-1) testi de benzer şekilde PEMR tanısını destekleyen yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bir testtir ancak Türkiye'de kullanımı yaygın değildir.

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

PEMR- Yönetim:

●Doğum endikasyonları:

-PTE olguları ile benzerdir (Tablo IV).

-PEMR ile birlikte PTE varlığında doğum endikedir. Ancak olgu bazında, tersiyer merkeze sevk veya antenatal steroid uygulaması sürecinde tokoliz yapılabilir.

-<23 hafta: Ciddi oligohidramniyos/anhidramniyos varlığında gebeliği sonlandırma seçeneği aileye sunulmalıdır. Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelikte böyle bir durum söz konusu olduğunda selektif fetosit uygulanarak membranları sağlam olan diğer fetusa gebeliğin devamı açısından şans verilebilir.

-≥34 hafta: Yenidoğan yoğun bakım (YDYB) koşullarına göre doğum önerilir. YDYB koşulları uygun değilse hasta sevk edilmelidir. 37 hafta ve üzerinde doğum kesinlikle önerilir.

●Hastaneye yatırarak takip:

-PEMR olgularının hastanede takip edilmeleri uygundur; aktiviteler kısıtlanır, ancak mutlak yatak istirahati önerilmez.

-Tam kan sayımı, CRP, tam idrar tetkiki, ürogenital enfeksiyonların taramasına yönelik idrar kültürü, servikovajinal ve anal kültür ve testler, ilk yatışta yapılması önerilen tetkiklerdir. Sonrasında, olgu bazında, günlük, gün aşırı, ya da haftalık beyaz küre ve CRP takibi yapılır. Amniyon sıvısı ileri derecede azalmış, servikal açıklığı ve uterin kontraksiyonları olan olgularda enfeksiyon riski daha yüksek olduğu için daha yakın takip gerekebilir. Ancak beyaz küre ve CRP'nin non-spesifik inflamasyon belirteçleri olduğu unutulmamalıdır.

-23^{0/7} – 33^{6/7} hafta aralığında doğum için beklenenecek olan olgular klinik koryoamniyonit bulguları (ateş, uterin hassasiyet, ağrı, kötü kokulu akıntı) açısından yakın takip edilmelidir.

-Fetal büyüme iki haftada bir ultrasonografik fetal biyometrik ölçümler ile takip edilir.

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

●Antibiyotik tedavisi: PEMR'de geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi koryoamniyonit riskini azaltır ve perinatal sonuçları iyileştirir. Literatürdeki çalışmalar ışığında çeşitli antibiyotik rejimleri önerilebilir (1,43-45):

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

Penisilin türevleri veya sefalosporinler ile birlikte makrolid grubu antibiyotiklerin kombinasyonu sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, yenidoğanlarda nekrotizan enterokolite yol açtığı gösterildiği için, Amoksisilin+Klavulanik asit önerilmez (43).

- Antenatal steroid: PEMR varlığında antenatal steroid uygulanması maternal ve/veya fetal enfeksiyon riskini arttırmaz dolayısıyla kontrendikasyon oluşturmaz. Uygulama koşulları ve dozları PTE olgularındaki ile aynıdır (Tablo V).
- Grup B streptokok (GBS) profilaksisi: GBS kültürü için vajinal ve rektal örnek alınır. Kültür alındıktan sonra, kısa süre içerisinde doğum yapacağı düşünülen gebelere GBS profilaksisi başlanır (TABLO VII) (38). PEMR nedeniyle zaten antibiyotik tedavisi önerildiği için, GBS profilaksisi bu tedaviye entegre edilir. Kültür sonucu negatif gelirse profilaksi kesilir. Doğum eylemi durursa ve doğum için beklenmesi planlanıyorsa profilaksi yine kesilir. Kültür sonucu pozitif olan ve doğum eylemi devam eden ya da doğum kararı alınan olgularda, doğum olana kadar profilaktik tedavi verilir.
- MgSO₄ ile nöroprofilaksi: Uygulama koşulları ve dozları PTE olgularındaki ile aynıdır.
- Tokoliz (Tablo V): 23^{0/7} – 33^{6/7} haftalar arasında antenatal steroidlerin etki etmesi veya gebenin tersiyer bir merkeze sevk için doğumu geciktirmek amacıyla kullanılabilir. Tokolitik ajanların kullanımı ile latent süre uzar ancak koryoamniyonit riski artabilir.

VII- Preterm Gebeliklerde Doğum Şekli

Doğum şekli için şu parametreler dikkate alınmalıdır:

- 1) Gestasyonel yaş
- 2) Tahmini fetal ağırlık (TFA)
- 2) Doğum eyleminin varlığı
- 3) Servikal silinme ve açıklık
- 4) Fetal prezentasyon
- 5) Tekil/çoğul gebelik
- 6) Akut/kronik fetal distres varlığı
- 7) Koryoamniyonit varlığı

●**Verteks prezentasyon:** Sezaryen için obstetrik bir endikasyon yoksa, vajinal doğum tercih edilir. Gebelik haftasından bağımsız olarak tekil gebeliklerde, verteks prezentasyonunda, perinatal morbidite ve mortalite açısından sezaryen ile vajinal doğum arasında fark yoktur (46).

●**Makat prezentasyon:** TFA <1500 g ise sezaryen önerilir (47).

●**Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK):** Fetal prezentasyondan bağımsız olarak, FBK olan prematürelde, özellikle 34 hafta altında, sezaryen ile doğum tercih edilir (48).

●**İkiz gebelik (49,50):**

-Birinci fetus nonsefalik prezentasyonda ise sezaryen önerilir.

-Birinci fetus sefalik prezentasyonda olsa da, ikinci fetusun tahmini ağırlığı <1500 g ise sezaryen önerilir.

-Monoamniyotik ikiz gebeliklerde sezaryen önerilir.

●**Üçüz ve üzeri çoğul gebelikler:** Sezaryen önerilir.

●**Koryoamniyonit varlığı:** Sezaryen ile doğumlarda enfeksiyonun batın içine yayılma riski daha yüksek olduğundan, fetus açısından ciddi bir risk oluşturmayacaksa vajinal doğum tercih edilir.

Preterm doğumlarda, özellikle de 32 hafta altında yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiği için, umbilikal kordonun geç klempenmesi (bebek doğduktan en az 30 sn sonra, maksimum 3 dk içerisinde klempenmesi) önerilir. Annede kanama, hemodinamik bozukluk, FBK, yenidoğanın acil resusitasyon gerekliliği gibi durumlarda geç klempleme önerilmez. Çoğul gebeliklerde çalışmalar yetersizdir. (51,52)

Kaynaklar

1. Preterm birth. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, (Eds). Williams Obstetrics, 25th Ed, McGraw-Hill Education, 2018: p.803-834.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, Kinney M, Lawn J, on behalf of the Born Too Soon Preterm Birth Action Group (WHO). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health* 2013; 10 (suppl 1): S2:1-14.
3. Management of preterm labor. ACOG Practice Bulletin No: 171. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e155-e164.
4. Çocuk Sağlığı. In: 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2019: p:129-137.
5. Atasay B, Okulu E, Mungan Akın İ, Çandır O, Arsan S, Türmen T. Geç prematüre yenidoğanların erken klinik sonuçları. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010; 4:30-35.
6. Ege E, Akın B, Altuntuğ K, Ariöz A, Koçoğlu D. Spontan preterm doğum sıklığı ve ilişkili faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) Derg* 2009; 6:197-205.
7. Yanık FF, Gülümser Ç, Şahin Uysal N. The problem of preterm delivery in twin pregnancies. Oral Presentation. 13th World Congress in Fetal Medicine (FMF). 29 June – 3 July 2014, Nice, France.
8. Lyons CA, Garite TJ. Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 45:35-41.
9. Methods for Estimating the Due Date. ACOG Committee Opinion No: 700 (May 2017). *Obstet Gynecol* 2017; 129:e150-e154.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
11. Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Berghella V (Ed). *Obstetric Evidence Based Guidelines*, 3rd Ed, Taylor and Francis Group, 2017: p.193-212.
12. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The Preterm Prediction Study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 1998; 88:233-238.
13. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2001; 18:245-249.
14. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1360-1365.
15. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:164-175.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins. *Obstetrics - Practice bulletin no 130: Prediction and prevention of preterm birth*. *Obstet Gynecol* 2012; 120:964-973.
17. Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1-9.
18. Khanprakob T, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD007748.
19. Moore Simas TA, Waring ME, Sullivan GMT, Liao X, Rosal MC, Hardy JR, Berry RE. Institute of Medicine 2009 Gestational Weight Gain Guideline Knowledge: Survey of Obstetrics/Gynecology and Family Medicine Residents of the United States. *Birth* 2013; 40:237-246.
20. Romero R, Yeo L, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19:15-26.
21. Meis PJ, Klebanoff, M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ,

- Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379-2385.
22. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins. Practice bulletin no 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2014; 123:372-379.
23. Berghella V, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Wing DA, Guzman ER; Vaginal Ultrasound Trial Consortium. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25:2287–2290.
24. Simhan HN, Berghella V, Iams JD. Prevention and management of preterm parturition. In: Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM, (Eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine*, 8th Ed, Elsevier, 2019: 679-711.
25. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaidis KH, Roman A, Saccone G. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 569–577.
26. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, Visentin S, Gizzo S, Volpe N, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017; 36:1535-1543.
27. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P, Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:2317-2324.
28. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaidis KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:10–25.
29. Miller ES, Grobman WA, Fonseca L, Robinson BK. Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1311-1316.
30. Awwad J, Usta IM, Ghazeeri G, Yacoub N, Succar J, Hayek S, Saasouh W, Nassar AH. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. *BJOG* 2015; 122:71–79.
31. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10(10):CD012024.
32. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220:543-557.
33. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, DaFonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaidis KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:303-314.
34. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llubra E, Higuera T, Carreras E, Cabero L, PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:145-52.
35. Liem SM, van de Mheen L, Bekedam DJ, van Pampus MG, Opmeer BC, Lim AC, Mol BW. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013:125897(1-7).
36. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in

the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1173-1183.

37. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No: 713 (August 2017). *Obstet Gynecol* 2017; 130:e102-e109.

38. Infectious diseases. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, (Eds). *Williams Obstetrics*, 25th Ed, McGraw-Hill Education, 2018: p.1209-1234.

39. Magnesium sulfate use in obstetrics. ACOG Committee Opinion No: 573. *Obstet Gynecol* 2013; 122:727-728.

40. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins. Practice bulletin no 188: Prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e1-e14.

41. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:230-240.

42. Igbino I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17:128(1-5).

43. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001; 357:979–988.

44. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. A new antimicrobial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:707–720.

45. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30:2212–2218.

46. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U, Linderkamp O. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *Am J Perinatol* 2003; 20:181-188.

47. Demirci O, Tuğrul AS, Turgut A, Ceylan S, Eren S. Pregnancy outcomes by mode of delivery among breech births. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:297-303.

48. Perrotin F, Simon EG, Potin J, Laffon M. Delivery of the IUGR fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42:975-84.

49. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, Gafni A, Joseph KS, Mason D, Ohlsson A, Ross S, Sanchez JJ, Asztalos EV; Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369:1295-1305.

50. Barzilay E, Mazaki-Tovi S, Amikam U, de Castro H, Haas J, Mazkereth R, Sivan E, Schiff E, Yinon Y. Mode of delivery of twin gestation with very low birthweight: is vaginal delivery safe? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:219.e1-8.

51. Delayed umbilical cord clamping after birth. ACOG Committee Opinion No: 684. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e5-e10.

52. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W, Padbury JF. Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 168:50-55e1.