T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ERKEN DOĞUM TEHDİDİ OLAN GEBELERDE SERUM FERRİTİN DÜZEYİ VE DOĞUM ZAMANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nazlıcan BÖÇKÜN EĞİTMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ERKEN DOĞUM TEHDİDİ OLAN GEBELERDE SERUM FERRİTİN DÜZEYİ VE DOĞUM ZAMANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nazlıcan BÖÇKÜN EĞİTMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berna ASLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, mesleki gelişimime katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşarak Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı olmanın yanı sıra doğru ve etkili hekimlik anlayışını kazanmama yardımcı olan, eğitim sorumlum ve program yöneticim Doç. Dr. İbrahim Polat'a,

Tez yazım süreci dâhil olmak üzere, asistanlık eğitimimin her aşamasında bana sunduğu değerli destek ve güvenle, özellikle cerrahi becerilerimi geliştirmemde ve pratik yetkinliklerimi kazanmamda önemli bir rol oynayan, en zorlu süreçlerde yanımda olarak meslek hayatımda edindiğim deneyimlerin şekillenmesinde büyük katkı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Berna Aslan'a

Her konuda rehberliğini sunarak mesleki gelişimime katkı sağlayan Doç. Dr. Barış Kaya'ya; iyi hekimlik ve riskli gebelik takibi konusunda edindiğim bilgilerin temellerini atmamda büyük katkı sağlayan değerli Doç. Dr. Hakan Erenel'e; bilgi ve deneyimlerinden sürekli faydalandığım, eğitim sürecimde önemli bir mentorluk yapan Doç. Dr. Semra Yüksel'e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince bana büyük katkı sağlayan ve her biri kendi alanında önemli bilgiler veren, uzmanlık eğitimim boyunca sürekli desteğini hissettiğim, Prof. Dr. İsmet Alkış, Prof. Dr. Mehmet İbrahim Harma'ya, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi, Dr. Öğretim Üyesi Gözde Şahin'e değerli öğretim üyelerime ve uzmanlarıma,

Bu süreçte işbirliği ve etkileşimde bulunduğum, bilgi ve deneyimlerini paylaşan eski ve yeni asistan meslektaşlarıma,

Beni yetiştiren, sevgisini ve desteğini her zaman bana sunan değerli aileme ve eşime en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Nazlıcan BÖÇKÜN EĞITMEN

İstanbul/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. PRETERM DOĞUM 3

2.1.1. Preterm Doğum Tanımı 3

2.1.2. Preterm Doğum Epidemiyolojisi ve İnsidansı 4

2.1.3. Perinatal Morbidite ve Mortalite 5

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ 5

2.2.1. Genetik Faktörler 5

2.2.2. Demografik 5

2.2.3. Maternal Yaş 6

2.2.4. Obstetrik Öykü 6

2.2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelik 6

2.2.6. Servikal ve Uterin Faktörler 6

2.2.7. Enfeksiyon 7

2.2.8. İnflamasyon ve Akut Faz Reaktanları 7
2.3. PRETERM DOĞUMUN PATOGENEZİ 10
2.4. PRETERM DOĞUMUN KLİNİK BULGU VE BELİRTİLERİ 11
2.5. PRETERM DOĞUM TANISI 11
2.5.1. Servikal Uzunluğun Değerlendirilmesi 12
2.6. PRETERM DOĞUMU ÖNLEME 13
2.7. PRETERM EYLEM YÖNETİMİ 13
2.8. PRETERM EYLEMDE TEDAVİ 14
2.8.1. Antenatal Kortikosteroid 15
2.8.2. Tokolitik Ajanlar 15
3. GEREÇ ve YÖNTEM 16
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 24
6. SONUÇ 27
7. KAYNAKÇA 28

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologist

APR : Akut faz reaktanı

CRP : C reaktif protein

EDT : Erken Doğum Tehtidi

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

GDM : Gestastyonel diyabet

GHT : Gestastonel hipertansiyon

HGB : Hemoglobin

HTC : Hemotokrit

IVF : İn vitro fertilizasyon

LEEP : Loop elektrocerrahi eksizyon

MM : Milimetre

NST : Non-Stress Test

PLT : Platelet

PPROM : Preterm prematür membran rüptürü

PROC : Prokalsitonin

PTD : Preterm Doğum

SAT : Son Adet Tarihi

TV USG : Transvajinal ultrasonografi

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WBC **:** Beyaz kan hücresi

WHO **:** World Health Organisation

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Preterm doğum risk faktörleri 10

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı 18

Tablo 3: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması 19

Tablo 4: Gruplara Göre Doğuma İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması 20

Tablo 5: Gruplara Göre Hemogram Parametreleri ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması 21

Tablo 6: Doğum Süresinin Hemogram Parametreleri ve Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi 22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: TV USG ile servikal uzunluk ölçümü 12

Şekil 2: U shaped funneling serviks 13

Şekil 3: Gruplara göre doğum süresi dağılımı 20

Şekil 4: Gruplara göre doğum haftası dağılımı 20

Şekil 5: Gruplara göre servikal uzunluk (mm)dağılımı 21

Şekil 6: Gruplara göre WBC dağılımı 22

Şekil 7: Gruplara göre serum ferritin dağılımı 22

Şekil 8: WBC ile doğum süreleri arasındaki ilişkinin grafiği 23

Şekil 9: Serum ferritin ile doğum süreleri arasındaki ilişkinin grafiği 23

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı preterm doğum tanısı alan hastalardan istenecek hemogram ve akut faz reaktan parametrelerinin, doğum sürecini ve süresini ön görerek etkin tedavi ve takibi sağlayabilmek, morbidite ve mortalitenin önüne geçmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif olarak Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde, 15 Temmuz 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde erken doğum tehdidi tanısı alan 24-36 hafta, ek hastalığı ve özelliği olmayan, tekil gebeliği olan hastalar ile çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubu ise rutin antenatal takibi için gebe polikliniğine gelen 24-36 hafta, ek hastalığı ve özelliği olmayan, tekil gebeliğe sahip hastalardan oluşturuldu.Hem kontrol grubu hem de erken doğum yehdidi tanısı anında istenen hemogram parametrelerine ek olarak serum reaktif protein, prokalsitonin ve serum ferritin istendi.Hastaların doğum süreleri ve tetkik sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamız, EDT tanısı alan 100 gebe ve kontrol grubu 91 sağlıklı gebeden oluşmak üzere toplam 191 olguyla yapıldı. Tanı anında ve kontrol muayenesine gelen hastalardan istenen hemogram ve akut faz reaktan tetkikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında HG, HTC, CRP ve PROC parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak EDT grubundaki hastaların WBC ve serum ferritin değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p < 0.0001$). HG, HTC, CRP ve PROC parametreleri ile doğum süreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunamadı, ancak serum ferritin ve WBC arasında ilişki tespit edildi. Serum ferritin ($r=-0,212$; $p=0,004$; $p<0,01$) ve WBC ($r=-0,358$; $p=0,001$; $p<0,01$). ile doğum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı. Yani serum ferritin ve WBC değerleri yükseldikçe doğum süreleri azalmaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre; serum ferritin ve WBC değerleriyle doğum süresi arasında negatif yönlü anlamlılık gördük. Değerler yükseldikçe doğum süresinin kısaldığını tespit ettik. Bu sonuçların aynı zamanda

servikal uzunluk ile birlikte değerlendirilip erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu tarz çalışmaların çok merkezli ve daha büyük popülasyonlarla yapılması öneririz.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum tehdidi, preterm doğum, serum ferritin, erken doğumda serum ferritin

ABSTRACT

Introduction and Objective: The aim of this study is to evaluate whether hemogram and acute phase reactant parameters requested from patients diagnosed with preterm birth can predict the birth process and duration, thereby enabling effective monitoring and treatment, and preventing morbidity and mortality.

Materials and Methods: Our study was conducted prospectively at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, between July 15, 2024, and December 15, 2024, in the Obstetrics and Gynecology Clinic. The study group consisted of patients diagnosed with threatened preterm labor (TPL) between 24 and 36 weeks of gestation, with no additional medical conditions and singleton pregnancies. The control group consisted of patients with singleton pregnancies, also between 24 and 36 weeks of gestation, who presented for routine antenatal care with no additional medical conditions or features. In both the study and control groups, in addition to the hemogram parameters requested at the time of TPL diagnosis, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and serum ferritin levels were measured. The duration of labor and test results were compared between the two groups.

Results: A total of 191 cases were included in the study, consisting of 100 patients diagnosed with TPL and 91 healthy patients in the control group. Hemogram and acute phase reactant tests requested at the time of diagnosis and during routine antenatal visits were compared between the two groups. No significant differences were found between the two groups in terms of hemoglobin (HG), hematocrit (HTC), CRP, and procalcitonin (PROC) parameters. However, white blood cell (WBC) count and serum ferritin levels were found to be statistically significantly higher in the TPL group compared to the control group ($p < 0.0001$). When comparing the birth duration with HG, HTC, CRP, and PROC parameters, no significant difference was observed. However, a relationship was found between serum ferritin and WBC. A statistically significant negative correlation was found between serum ferritin ($r=-0.212$; $p=0.004$; $p<0.01$) and WBC ($r=-0.358$; $p=0.001$; $p<0.01$) with the duration of labor. That is, as serum ferritin and WBC levels increased, the duration of labor decreased.

Conclusion: Based on the data obtained from our study, we found a significant negative correlation between serum ferritin and WBC levels and the duration of labor. As these values increased, the duration of labor shortened. We believe that these results, when evaluated alongside cervical length, could contribute to early diagnosis and treatment. It is recommended that further studies be conducted with a multi-center approach and a larger population.

Keywords: Premature birth, serum ferritin, serum ferritin in preterm labor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, dünya genelinde yüksek perinatal mortalite ve morbiditenin başında gelen nedenlerindendir. Erken doğum, erken bebek ölümlerinin 2/3'sinden sorumludur(1).

Perinatal ve neonatal ölümleri engellemekle birlikte prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacıyla da erken doğumun engellenmesi obstetrinin önde gelen hedeflerindendir. Gerçek preterm doğum yapan hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, yenidoğan sonuçlarını iyileştirebilecek müdahalelerin uygun şekilde uygulanmasına olanak tanır. Doğum öncesi, kısa süreli tokoliz ve bu sürede kortikosteroid tedavisinin tamamlanması, neonatal grup B streptokok enfeksiyonuna karşı antibiyotik profilaksisi, nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat (MgSO4) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi hazırlığı yapılabilir. Kontraksiyonları olan ancak preterm doğum yapmayan hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Tokolitik tedavi uygulanmadan zamanında doğum yapan hastaların yaklaşık %50'sinde gereksiz ve bazen maliyetli müdahalelerden kaçınılmasını sağladığı için de aynı derecede önemlidir(2).

Erken doğum perinatal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olmasına rağmen etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamaktadır. Her ne kadar farklı mekanizmalar sorumlu olsa da intrauterin enfeksiyon ve çeşitli inflamatuar mediatörlerin sekonder üretiminin, çoğu hastalığın patogenezinde ana rolü oynadığına inanılmaktadır(3). Daha önce yapılan çalışmalarda inflamasyon sürecinin altta yatan etiyolojilerden biri olduğu gösterilmiştir. Serum reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PRO-C), serum ferritin gibi markerların inflamatuvar süreçlerde yükseldiği bildirilmektedir(4).

Erken doğumun etyolojisinde yer alan enfeksiyona bağlı gelişen inflamasyon durumunda sitokinlerin ve CRP, PRO-C ve serum ferritin gibi akut faz reaktanlarının artışı görülmektedir(5). Serum ferritin düzeyi vücuttaki total demir kapasitesini gösteren parametrelerden biridir. Aynı zamanda enfeksiyon, inflamasyon, erken memran rüptürü ve erken doğum tehdidinde de yükseldiği bilinmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda, bakılacak parametrelerde yükseklik olup olmaması, doğum zamanı ile ilişkili olup olmadığı, erken doğum riski yüksek olan hastalarda etkin tedavi ve takip sürecinin yönetilebilmesi hedeflenmektedir. Erken doğuma neden olabilecek durumlarda bu markerların erken tespit edilmesi ile preterm doğumların önüne geçilebilmesi, olası preterm doğumlarda oluşabilecek morbidite ve mortalitenin azaltması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM DOĞUM

2.1.1. Preterm Doğum Tanımı

Preterm doğum, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 37haftadan önce gerçekleşen tüm doğumlar olarak tanımlanmaktadır(6). Preterm doğum, gebelik haftasına göre alt kategorilere ayrılabilir:

- Aşırı erken preterm (<28 hafta),

- Çok erken preterm (28. hafta - <32. hafta)

- Orta preterm (32. hafta - < 34. hafta)

- Geç preterm doğum (34. hafta - <37.hafta) olarak sınıflandırılır(7).

Prematüre doğumlar, kendiliğinden (spontan preterm doğum veya preterm doğum öncesi membran rüptürü nedeniyle) veya endikasyon doğrultusunda başlatılan preterm doğum (anne veya fetüse ait endikasyonlar için sezaryen ve doğum indüksiyonu) olarak sınıflandırılabilir.

Spontan erken doğum, genellikle beklenmedik bir şekilde gerçekleşen, annenin veya fetüsün durumuna bağlı olmayan doğal bir süreçtir. İatrojenik erken doğum, tıbbi müdahaleler nedeniyle meydana gelen doğumdur(8). İatrojenik preterm doğumların, tüm preterm doğumların yaklaşık %30'unu oluşturduğu belirtiliyor.

Erken doğumun en yaygın iatrojenik sebepleri şunlardır:

- **Preeklampsi:** Maternal yüksek tansiyon ve organ hasarı oluşması, fetüs ve annenin sağlığını tehdit eder. Bu durumda doğum erken başlatılabilir.
- **Fetal gelişim geriliği**: Fetus intrauterin haftasına uygun gelişemiyorsa ve hayati tehlike söz konusuysa, fetüs sağlığını korumak amacıyla erken doğum gerekebilir.

- **Güven vermeyen fetal iyilik hali:** Fetüsün intrauterin sağlıklı olmadığını gösteren belirti ve bulgular varsa, doğumun başlatılması gerekir.

- **Plasenta dekolmanı:** Plasenta, uterustan erken ayrılırsa hem anne hem de fetus için ciddi sağlık sorunları ortaya çıkar, doğumun zaman kaybetmeden başlatılması gerekmektedir.

- **Yardımcı üreme tekniklerinin (IVF)**: Yardımcı üreme yöntemleri, özellikle çoğul gebeliklere yol açabilir. Çoğul gebelikler, erken doğum riski taşıyan bir durumdur ve iatrojenik erken doğum oranlarını artırabilir. Ayrıca, yardımcı üreme tedavileri genellikle daha fazla komplikasyona yol açabileceği için, iatrojenik preterm doğum oranı bu sebeple de artmaktadır.

2.1.2. Preterm Doğum Epidemiyolojisi ve İnsidansı

Dünya çapında, preterm doğum insidansının yaklaşık %10 olduğu tahmin edilmektedir(9). Preterm doğum, bazı bölgelerde özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olabilir. Preterm doğumların görülme sıklığı etnik, ırksal yapı , sağlık hizmetlerinin erişilebilirliği , maternal sağlık durumu ve sosyoekonomik faktörlere bağlı değişiklik gösterir(10). Türkiye'de erken doğum ile ilgili veriler preterm doğumların tüm doğumlara oranının %11 olduğunu ve dünya ortalamasıyla benzer seyrettiğini göstermektedir(11).

Preterm doğumların çoğu, 32 ila 36 haftalar arasında gerçekleşir.

- %85'i 32-36 hafta arasında doğan bebeklerdir. Bu bebekler, genellikle 37 haftadan önce doğmuş olmalarına rağmen, daha düşük sağlık risklerine sahiptir.

- %10'u 28-32 hafta arasında doğar. Bu bebeklerin organ gelişimi yeterli olmadığından daha fazla sağlık desteğine ihtiyaç duyar.

- %5'i 28 haftadan önce doğar ve bu bebeklerde mortalite ve morbidite oranı daha yüksek saptanır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, her yıl yaklaşık 15 milyon bebek erken doğmakta ve bu sayı giderek artmaktadır. Yapılan araştırmalar, 2015'te erken doğum komplikasyonlarının 1 milyon ölüme yol açtığını ve bu ölümlerin 5 yaş altı çocuklar arasında en yaygın ölüm nedeni olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ölümlerin büyük bir kısmı, düşük maliyetli tedavi yöntemleriyle önlenebilir(10).

2.1.3. Perinatal Morbidite ve Mortalite

Prematüre doğan çocuklar, miadında doğan çocuklara kıyasla daha yüksek oranda sağlık problemleri yaşarlar. Organ immatüritesine bağlı prematüre retinopatisi, işitme kaybı, intraventriküler kanama, serebral palsi, nekrotizan enterokolit, repiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi gibi bir çok morbidite sorunu daha yaygın görülmektedir(12). Erken doğumun küresel yükünü ele almak, her yaştan herkes için sağlıklı yaşam sağlamak, refaha ulaşmak ve erken doğumla ilişkili yenidoğan ölümlerini azaltmak için hayati öneme sahiptir(13).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm doğum, doğum kaskadının erken uyarılması, kaskadın engellenmesi ve uterin durgunluğun sürdürülmesi için baskılayıcı faktörlerin erkenden ortadan kalkması veya her ikisinin birden olmasıyla ortaya çıkar.

2.2.1. Genetik Faktörler

Afrika kökenli zenci kadınlarda, daha önce erken doğum yapmış kadınlarda veya prematüre doğmuş kadınlarda erken doğum oranlarının daha yüksek olması genetik yatkınlık olasılığını destekleyen önemli bir bulgudur(14).

2.2.2. Demografik

Ekonomik durumun kötüleşmesi ve eğitim seviyesinin düşmesiyle, preterm doğum insidansının arttığı gösterilmiştir(15). Sigara ve madde kullanımı ile erken doğum arasında doz bağımlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki, sigara kullanımına bağlı olarak dekolman plasenta, plasenta previa, erken membran rüptürü ve intrauterin büyüme kısıtlaması gibi gebelik komplikasyonlarının artmasıyla açıklanabilir(16). Gebelik sırasında maternal düşük kilo ve obezite, özellikle aşırı erken doğum olmak üzere erken doğum risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir(17).

2.2.3. Maternal Yaş

Hem ileri yaşta hem de genç yaşta gerçekleşen gebeliklerde preterm doğum riski artmaktadır. Genç yaşta gebe olan kadınların vücutları, gebelik sürecine fiziksel olarak hazır olmayabilir(18). 35 yaş ve üzeri olan kadınlarda ise ileri yaş gebelik; genetik anormallikler, hipertansiyon, diyabet, preeklampsi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle erken doğum riskini artırabilir(19).

2.2.4. Obstetrik Öykü

Preterm doğum öyküsü, bir sonraki gebelikte preterm doğum riski için en önemli faktörlerden biridir. Preterm Tahmin Çalışması'na göre, daha önce preterm doğum geçiren kadınlarda, preterm doğum öyküsü olmayan kadınlara göre mevcut gebelikte riski 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur (%21,7'ye karşı %8,8)(20,21). Bu riskin büyüklüğü, önceki preterm doğumun nedenine, gerçekleştiği gebelik haftasına ve doğumun sayısına bağlı olarak değişir. Preterm doğumlar, benzer gebelik yaşlarında tekrar meydana gelme eğilimindedir(22,23).

2.2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelik

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde, çoğul gebelik olmasa bile erken doğum (PTD) riski daha yüksek olabilir. Bu artan risk, hem subfertiliteye bağlı temel maternal faktörler hem de yardımcı üreme yöntemleriyle ilişkili faktörlerden kaynaklanıyor olabilir(24,25).

2.2.6. Servikal ve Uterin Faktörler

PTD riski, spesifik uterin anormalliklere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Özellikle septat, bikornuat, unikornuat ve uterus didelfis gibi uterin anomalilere sahip kadınlarda, PTD riski artmaktadır. Bu tür uterin anormallikler, yapısal özelliklerinden dolayı fetüsün normal gelişimini ve yerleşimini etkileyebilir, bu da erken doğum riskini artırabilir(26). Unikornuat uterusla erken doğum oranı %16, uterus didelfis ile %28, bikornuat uterusla %23 ve septat uterusla %23 olarak raporlanmıştır(27).

Uterin leiomyomlar, gebelik kaybı ve PTB riskini artırabilir. Özellikle büyük myomlar (≥5-6 cm) ya da multiple myomlar, preterm doğum için önemli risk

faktörleri olarak öne çıkmaktadır(28,29). Servikal intraepitelyal neoplazinin tedavisinde uygulanan soğuk bıçak konizasyonu ve döngü elektrocerrahi eksizyon (LEEP) prosedürlerinin, servikal bezlerin kaybı nedeniyle enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık ve servikal skarlaşma sonucu servikal plastisitenin azalmasıyla erken doğuma neden olabilir(30).

2.2.7. Enfeksiyon

Preterm doğumun patogenezinde enfeksiyonlara bağlı gelişen inflamasyonların rolü bilinmektedir. İnflamasyon sonucu meydana gelen yanıtta, prostaglandinler ve sitokinlerin, preterm doğumu tetiklemekte ve membran hasarı oluşturmakta etkili olduğu düşünülmektedir(31). Preterm doğum yapan kadınların %20 ile %75'inde plasentalarda histolojik olarak koryoamniyonit tespit edilmekte ve bu hastaların %30 ile %60'ında ise membran kültürlerinde pozitif sonuçlar elde edilmektedir(32,33). Birçok çalışma, preterm doğum ile çeşitli genital enfeksiyonlar ve kolonizasyonlar arasında bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu enfeksiyonlar arasında Grup B Streptokok (GBS; *Streptococcus agalactiae*), Chlamydia trachomatis, bakteriyel vajinozis, Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma türleri, yer almaktadır (34–36). Bununla birlikte, servikovajinal sıvıda bulunan Mycoplasma hominis*'in*, preterm doğum riskiyle doğrudan ilişkilendirilen bir faktör olmadığı görülmektedir(37).

2.2.8. İnflamasyon ve Akut Faz Reaktanları

İnflamasyon ve yaralanmalara verilen yanıt genellikle, enfeksiyon veya hasarın olduğu bölgeden hem lokal hem de uzak bölgelerde birçok değişikliğe yol açar. Bu fizyolojik durum, inflamasyon sürecinin başlarında meydana gelir ve 1-2 gün sürer. Ancak, akut inflamasyon kronikleşirse, sistemik yanıt da uzayabilir. Bu olaylar, sistemik yanıta yol açarak akut faz yanıtını oluşturur.

Akut faz yanıtı, enfeksiyon, travma, doku infarktüsü, sistemik otoimmün ve inflamatuar hastalıklar ile çeşitli neoplazmalar gibi patolojik durumlarda ortaya çıkar. Serum akut faz reaktan (APR) düzeylerinin ölçülmesi, inflamasyonun varlığı ve şiddeti hakkında bilgi verir. Klinik uygulamalarda APR düzeyleri, spesifik bir hastalığı tanımlamak için yeterli değildir ve enfeksiyon ile diğer akut veya kronik

inflamasyon etkenlerini ayırt etmekte yeterli değildir. Pozitif akut faz reaktörlerinin serum düzeyleri, CRP, ferritin veya fibrinojen gibi, genellikle akut inflamasyon dönemlerinde yükselir. Akut faz yanıtının en yaygın kullanılanları eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve CRP düzeyleridir. Bu göstergeler, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemede yardımcı olsa da, spesifik tanı için daha ileri testler ve klinik değerlendirme gereklidir.

CRP akut faz yanıtında karaciğerde üretilen bir proteindir. Birçok akut faz reaktanı inflamasyonun çeşitli aşamalarını etkileyebilir. CRP'nin hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkiler gösterdiği bulgular mevcut olmakla birlikte, birincil etkisinin antiinflamatuar olduğu düşünülmektedir. IL-1, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyonda CRP üretimini arttıran en güçlü faktörlerdir. CRP'nin artışı, vücudun inflamasyona yanıtını ve bağışıklık sistemini düzenlemesi için gereklidir. CRP'nin proinflamatuar etkileri arasında komplement sisteminin aktive edilmesi, monositlerde inflamatuar sitokinler ve doku faktörü indüksiyonu ve IL-6 reseptörünün salınımı yer almaktadır(38). Genellikle 0-5 mg/L arasında kabul edilir. Ancak, bu değer kullanılan laboratuvar yöntemine göre değişebilir.

Prokalsitonin, kalsitonin hormonu öncüsü olan bir moleküldür. Prokalsitonin, tiroid bezi dışında farklı hücreler tarafından üretilir. Enfeksiyonlara ve inflamatuar yanıtlarla ilişkili olarak, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sırasında seviyeleri yükselir. Mikrobiyal toksik metabolitlere karşı salınan bazı inflamatuar medyatörler örneğin, IL-6, TNF-alfa prokalsitonin üretimini uyarır. Böylece prokalsitonin klinik olarak önemli bir biyomarker olarak kabul edilir(39).

Ferritin, vücutta demir depolayan bir protein olup, özellikle karaciğer, dalak, kemik iliği ve kaslarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ferritin, yaklaşık 4500 demir atomunu depolayabilen bir moleküldür. Ferritin, hemoglobinin yapısal bir bileşeni olan demirin vücutta güvenli bir şekilde depolanmasını sağlar. Serum ferritin, vücuttaki demir depolarının bir göstergesi olarak kullanılır. Normal serum ferritin seviyeleri, genellikle cinsiyete ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterse de, genellikle 30-300 ng/mL arasında bulunur.

Ferritin, aynı zamanda akut faz reaktanı olup transferrin ve transferrin reseptörü ile birlikte, oksidatif stres ve inflamasyona karşı hücresel savunmayı düzenleyen protein olarak da kabul edilir. İnflamasyona yanıt olarak karaciğer tarafından salgılanır ve inflamasyon durumunda ferritin seviyesi yükselir. Bu, inflamasyonun bir sonucu olarak demir depolamasını artıran ve serbest demir miktarını sınırlayarak mikroorganizmaların erişimini engelleyen bir mekanizmadır. IL-1, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyon sırasında yükselir. Özellikle IL-6, ferritin üretimini doğrudan artıran bir sitokindir.

Ferritin testi, demir eksikliği anemisinin ve inflamasyonun ayrımında kullanılabilir. Ferritin seviyelerinin yüksek olması her zaman demir fazlalığını göstermez; yüksek ferritin seviyeleri, akut veya kronik inflamasyonun, enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların bir göstergesi olabilir. Ferritin, bağışıklık yanıtına cevap olarak yükselerek vücudun serbest demir seviyelerini sınırlamak için depoları artırır. Normal ferritin düzeyi demir eksikliği anemisi ile ilişkili düşük ferritin seviyeleri, vücutta demir depolarının azaldığını gösterir. Ferritin seviyesi, inflamasyonun ve demir metabolizmasının izlenmesinde klinik olarak önemli bir parametre olabilir.

Preterm doğum ve doğum öncesi süreçlerdeki olası nedenler arasında, enfeksiyon veya inflamasyon, erken doğumla güçlü bir neden-sonuç ilişkisi kurulan ve moleküler patofizyolojisi tanımlanan tek patolojik süreçtir. Bu yüzden preterm doğumda inflamatuvar süreci takip etmek için akut faz reaktan proteinleri kullanılabilir.

Tablo 1: Preterm doğum risk faktörleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	OBSTETRİK ÖYKÜ	GENETİK FAKTÖRLER	SERVİKAL VE UTERİN FAKTÖRLER	ENFEKSİYON
Amerikan Yerlisi/Alaska Yerlisi ırkı	Erken doğum öyküsü	Maternal erken doğum öyküsü veya ailede erken doğum öyküsü	Uterin anomaliler (unikornuat, bikornuat, didelfis, septat uterus)	Asemptomatik bakteriüri
18 yaş altı ve 40 yaş üstü	Çoğul gebelik	Kısa boy	LEEP öyküsü	Genital enfeksiyon
Sosyoekonomik problemler ve Eğitim düzeyi düşük olması	IVF	Bazı genetik varyantlar	Uterin myom / Servikal polip	Koryoamniyonit
VKİ (vücut kitle indeksi) dengesizliği olan aşırı zayıf / aşırı kilolu olma	Mevcut gebelikte obstetrik komplikasyon (dekolman plasenta previa vs)		Önceden geçirilmiş dilatasyon küretaj öyküsü	
Sigara/ madde kullanımı	Gebelikler arası dönemin kısa olması			

2.3. PRETERM DOĞUMUN PATOGENEZİ

Erken doğum patogenezi, erken doğum eylemi ve doğumla sonuçlanmasında en az dört ana patolojik sürecin yer aldığı bir mekanizma içerir.

- Maternal - fetal stres cevabı olarak fetüsün hipotalamik-pituiter -adrenal (HPA) aksının erken dönemde aktive olması % 30
- Artmış inflamatuar yanıt veya enfeksiyon % 40
- Desidual hemoraji (Dekolman) %20
- Patolojik uterin distansiyon %10

patogenezde yer alan faktörler olarak kabul edilmektedir.

Bu mekanizmalar servikal kısalmaya yol açabilir ve Erken Doğum Tehdidi (EDT) veya Preterm Erken Membran Rüptürü (PROM), klinikten daha önce başlayabilir(40).

2.4. PRETERM DOĞUMUN KLİNİK BULGU VE BELİRTİLERİ

Hafif ve düzenli olmayan uterus kasılmaları gebeliğin tüm evrelerinde normal bir bulgudur.

Bu nedenle servikal değişikliğe yol açan ve doğuma neden olan gerçek doğum sancılarını, prodromal doğum sancılarından, servikal değişikliğe yol açmayan Braxton-Hicks kasılmaları olarak da adlandırılan yalancı kasılmalardan ayırmak gerekir(41).

Erken doğum tehditi tanısı alan gebelerde en sık görülen belirtiler şu şekildedir:

- Adet sancısına benzer sancılar
- Hafif, düzensiz kasılmalar
- Bel ağrısı
- Pelvik bası hissi
- Mukuslu vajinal akıntı (berrak, pembe veya hafif kanlı olabilir)
- Lekelenme

2.5. PRETERM DOĞUM TANISI

37. haftadan önce başlayan gerçek kasılmaları olan bir hastada preterm doğumdan şüphelenilmelidir. Tanısı düzenli ve ağrılı uterin kontraksiyon ile birlikte servikal değişikliklerin (açılma ve/veya incelme) varlığına dayanır(42).

Uterin kontraksiyon 60 dakikada ≥6 adet ve;

- Servikal açılma ≥3 cm veya
- Transvajinal ultrason ile servikal uzunluk <20 mm veya
- Transvajinal ultrason ile servikal uzunluk 20-<30 mm ve pozitif fetal fibronektin

Erken doğum tanısı konulmaktadır(43).

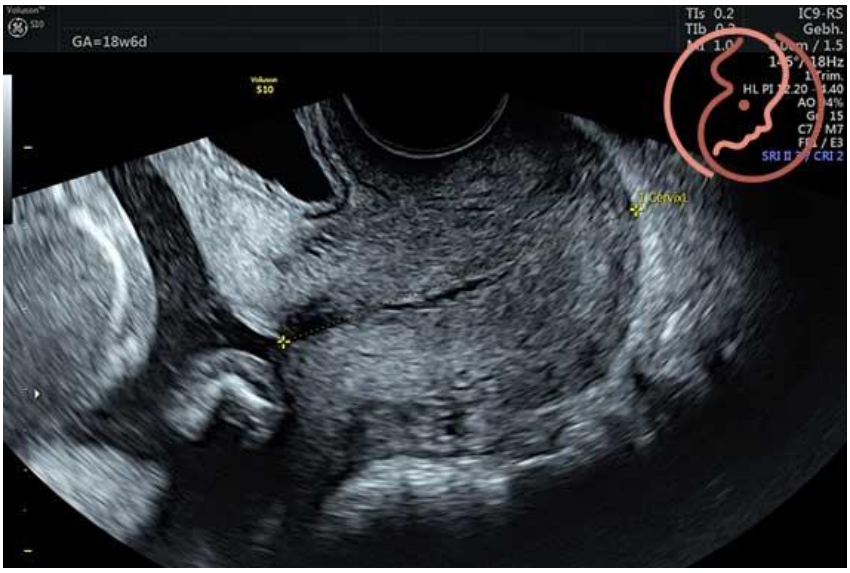
2.5.1. Servikal Uzunluğun Değerlendirilmesi

Servikal uzunluğun değerlendirilmesinde, transvajinal sonografik ölçümde servikal uzunluk <25 mm olarak bulunursa, bu durum kısa serviks olarak kabul edilir. Eğer transvajinal ultrason ile ölçüm yapılamıyorsa, transabdominal ultrason kullanılarak serviksin değerlendirilmesi, yaklaşık bir sonuç verebilir.

Transvajinal ölçüm yapılırken;

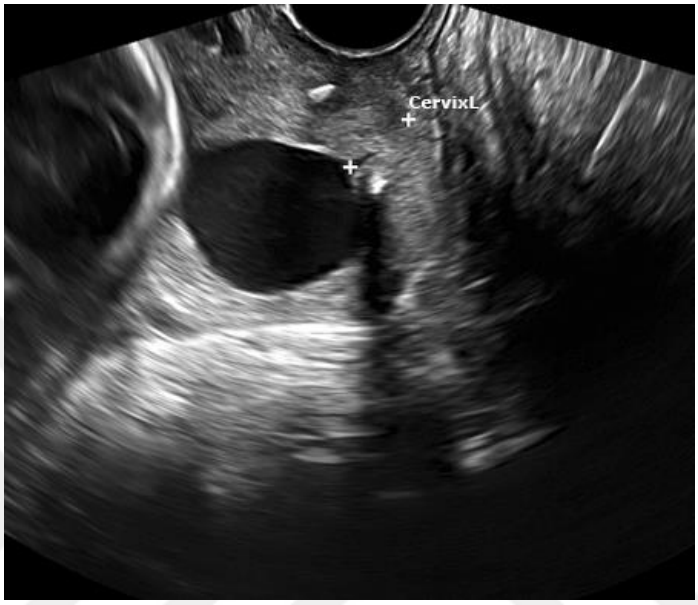
- Mesane boş olmalı
- Prob, ön servikal dudak üzerinde fazla baskı uygulanmadan, serviks net bir şekilde görüntülenene kadar ön fornikse yerleştirilir.
- Uzun servikslerde, servikal kanal bazen eğri bir görüntü oluşturabilir. Bu durumda, eğrilik göz ardı edilerek, doğrudan internal os ile eksternal os arasındaki mesafe ölçülebilir.
- Servikal uzunluk en az 3 kez ölçülmeli ve en kısa değer ölçüm için alınmalıdır.

50 mm üzerindeki ölçümler alt segment kontraksiyonu ile ilişkili olup servikal uzunluk açısından yanıltıcı olabilir(44).



Şekil 1: TV USG ile servikal uzunluk ölçümü

34. gebelik haftasından önce tespit edilen servikal kısalık tüm popülasyonlarda erken doğum için artmış bir riski gösterir. Erken doğum şüphesi olan hastalarda serviks uzunluğunu bilmek, serviks uzun olduğunda gereksiz hastaneye yatış ve müdahaleleri önleyebilir. Servikal kriterler arasında en önemli faktör, internal os'un açık olmasıdır.



Şekil 2: U shaped funneling serviks(45)

2.6. PRETERM DOĞUMU ÖNLEME

Genel önlemler olarak çoğul gebeliğin ve adölesan gebeliğin önlenmesi, üçüz ve üzeri çoğul gebeliklerde fetal gebelik redüksiyonu seçeneğinin aileye sunulması, gebelikler arasında tercihen 12 aydan uzun bir süre olması,ideal vücut ağırlığının gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ) 18,5-24,9 kg/m2 aralığında olması ve tekil gebeliklerde 11,5-16 kg arasında kilo alımının sağlanması ,ilk antenatal vizitte asemptomatik bakteriüri için idrar kültürü yapılması, gebelikte bakteriyel vajinozis taraması yapılmamakla birlikte, saptandığında tedavi edilebilir.Uygun hastalarda servikal serklaj ve/veya progesteron kullanımı değerlendirilebilir.

2.7. PRETERM EYLEM YÖNETİMİ

Preterm doğum için kasılma kriterlerini karşılayan <34 haftalık gebelik süresine sahip hastaların yalnızca %13'ü bir hafta içinde doğum yapar. Preterm doğum teşhisi konulan hastaların yaklaşık %50'si ise zamanında doğum yapar(41).

Bu kadınların %10'undan azı 1 hafta içinde veya 35 haftadan önce doğum yapacağından bu hasta grubunda gereksiz tedaviye yol açmaktadır(46).

EDT, düzenli ve ağrılı uterin kontraksiyonlar bulunmasına rağmen servikal açıklığın olmadığı durumdur. Düzenli ve ağrılı uterin kontraksiyonlara pelvik muayenede servikal açıklığın olması ve zamanla ilerlemesi eşlik ederse bu, erken doğum eylemidir.

34.gebelik haftasının üstünde; erken doğum tehdidiyle başvuran hastalar, 4-6 saatlik bir gözlem süresinin ardından, progresif servikal dilatasyon ve efasman tespit edilmezse, fetal iyilik hali Non stress test ile (NST) değerlendirildikten ve erken doğumla ilişkili obstetrik komplikasyonlar dışlandıktan sonra taburcu edilir. Erken doğumun diğer belirtileri veya acil durumlar (örneğin tansiyon yüksekliği, kanama, su gelişi fetal hareket azalması) ortaya çıkarsa hastaneye başvurması gerektiği bildirilir. Bu gebelik haftasından sonra, ağır respiratuar morbidite riski azaldığı için antenatal kortikosteroid uygulaması konusu tartışmalıdır.

34 hafta altındaki gebeliklerde; uterus kasılmaları ve servikal dilatasyonun ≥3 cm olması erken doğum riskini artırır. Servikal uzunluğu <20 mm olan semptomatik kadınlarda, yedi gün içinde doğum yapma olasılığı %25'in üzerindedir. Servikal uzunluğu 20 mm ile <30 mm arasında olan semptomatik kadınlar, daha uzun servikal uzunluğu olanlara kıyasla daha yüksek erken doğum riski taşır, ancak bu kadınların çoğu erken doğum yapmaz.

Preterm doğum belirtileri gösteren kadınların yaklaşık %50'sinde transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ≥30 mm olarak tespit edilir. Servikal uzunluğu ≥30 mm olan semptomatik kadınlarda, fetal fibronektin testi sonucu ne olursa olsun, yedi gün içinde doğum yapma olasılığı oldukça düşüktür(47).

2.8. PRETERM EYLEMDE TEDAVİ

Tokolitik tedaviye başlanmadan önce, tanının doğruluğundan emin olunmalıdır. Preterm doğumun olası nedenleri incelenmeli ve yaşamla bağdaşmayan fetal anomali, fetal ölüm, plasental dekolman ve kanama, şiddetli hipertansiyon, ileri derecede fetal gelişim kısıtlılığı, koryoamniyonit durumunda tokoliz başlanmaz.

Tedavi kararı verirken gebelik yaşı önemli bir faktördür. Tokolitik tedavinin faydaları, 24-34. gebelik haftaları arasında daha belirgindir. Bu haftalar arasında doğumu geciktirip zaman kazanabilmek için 48-72 saat süre ile tokolitik tedavi uygulanır.

2.8.1. Antenatal Kortikosteroid

Preterm eylemde tokolizin amaçlarından biri, akciğer matürasyonunun tamamlanabilmesi için zaman kazanmaktır. 24-34 gebelik haftaları arasında preterm eylem gösteren kadınlara kortikosteroid uygulandığında, fetal sağkalım oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. Doğumun 24 saat-7 gün içersinde olması muhtemel ise tedavi efektif olur. Tedavi sonrası 1 hafta içinde doğumun olmadığı durumlarda rescue doz için tartışmalar mevcuttur.

Genellikle, 34. gebelik haftasından sonra antenatal kortikosteroid uygulanması, bu dönemde ciddi solunum morbiditesi riskinin düşük olması ve kortizona geç maruziyetin uzun vadeli etkilerinin olabileceği gerekçesiyle tercih edilmez. Ancak, bazı yayınlar geç preterm dönemde dahi steroid kullanımının solunum sistemi üzerinde olumlu etkiler sağladığını öne sürdüğü için, 34 hafta sonrasında steroid kullanımı hala tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir(48,49).

2.8.2. Tokolitik Ajanlar

Anneye uygulanan betametazon veya deksametazonun fetal üzerindeki maksimum etkisini sağlamak amacıyla, doğumun 48 saate kadar geciktirilmesi için tokolitik ilaçlar kullanılır.

- Beta adrenarjik reseptör agonistleri (Terbutalin, Salbutamol, Ritodrin)
- Kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin, Nikardipin)
- COX inhibitörleri (İndometazin)
- Oksitosin reseptör antagonisti (Atosiban)
- Nitrik oksit
- Magnezyum sülfat

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 15 Temmuz 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif kontrollü olarak yapıldı. Sancı şikayetiyle başvuran ve erken doğum tehdidi tanısı alan 100 hasta ile gebe polikliniğinde rutin antenatal muayenesine gelen 24.-36. hafta arasında tekil gebeliği olan obstetrik ve medikal problemi olmayan 91 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

18- 40 yaş aralığında 24(0-7)- 36(0-7) hafta arasında, servikal dilatasyon ve uzunluğu 3 santimetreden kısa olanlar ve erken doğum tehdidi tanısı alan gebe hastalar dahil edildi. Çoğul gebelik, gestasyonel hipertansif (GHT), preeklampsi/eklampsi, gestasyonel diyabet (GDM) plasenta previa, dekolman, fetal distress, fetal anomali, servikal açıklık 5 cm üstü, servikal serklaj, kronik maternal hastalığı olan ve antianemik ilaç kullanan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların, yaş, boy, kilo, VKİ, gebelik sayısı, daha önceki doğum şekli, gebelik haftası servikal uzunluk ve servikal açıklık, erken doğum öyküsü ve tıbbi özgeçmiş verileri toplandı. Doğum süreleri doğum haftası ve doğum şekli kaydedildi.

Yatışı yapılan hastalardan istenen rutin hemogram biyokimya parametlerine ek olarak serum ferritin, CRP ve PRO-C istendi. Kontrol grubu için de rutin muayenelerinde istenecek tetiklere ek olarak CRP ve PRO-C ve serum ferritin istendi.EDT olan grupta farklı olarak inflamatuvar parametrelerin yükselmesi birincil sonucumuz oldu. Ardından bu iki gruptaki değerler karşılaştırıldı. EDT grubunun ve kontrol grubunun doğum sürelerinin hemogram parametreleri ve akut faz reaktanlarıyla korelasyonu incelenerek ikincil sonucumuz oluşturuldu.

Bu çalışmaya katılan gebeler ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve gebelerden aydınlatılmış onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC,

Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde dağılıma göre Pearson veya Spearman's korelasyon analizi yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson's Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 15 Temmuz 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde tamamı kadın hasta olmak üzere toplam 191 olguyla yapıldı. Araştırmaya dahil edilen olguların özellikleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Olguların yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 28,21±5,38, ortalama boyu 161,93±5,96 cm, ortalama kiloları 73,52±12,76 kg'dir. Hastaların VKİ değerleri 19,5 ile 45,9 arasında değişmekte olup; ortalama VKİ 28,05±4,6'dir (Tablo 2).

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Yaş	*Ort±Ss*	28,21±5,38
	Medyan (Min-Maks)	28 (18-40)
Boy	*Ort±Ss*	161,93±5,96
	Medyan (Min-Maks)	162 (147-176)
Kilo	*Ort±Ss*	73,52±12,76
	Medyan (Min-Maks)	72 (34-125)
VKİ	*Ort±Ss*	28,05±4,61
	Medyan (Min-Maks)	27,5 (19,5-45,9)

Çalışma gruplarımız arasında yaş ve boy verileri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Hasta grubundaki olguların kiloları ve VKİ değerleri kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001; p<0,01)/ (p=0,002; p<0,01). Çalışma grupları birbirine yakın gebelik haftalarında seçildi. Preterm grupta, gravida ve parite oranı kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düşük bulundu (p=0.005/ p=0.003) (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Hasta (n=100)	**Kontrol (n=91)**	**p**
Yaş	*Ort±Ss*	27.92 ± 5.35	28.54 ± 5.419	*0.429*
Boy	*Ort±Ss*	161.75 ± 5.751	162.12 ± 6.214	*0.669*
Kilo	*Ort±Ss*	70.64 ± 13.058	76.68 ± 11.69	***0.001****
VKİ	*Ort±Ss*	27.0556 ± 4.45449	29.1344 ± 4.56206	***0.002****
Gebelik haftası	*Ort±Ss*	30.79 ± 2.768	30.04 ± 2.855	*0.068*
Gravida	*Ort±Ss*	1.80 ± 1.092	2.30 ± 1.337	***0.005****
Parite	*Ort±Ss*	0.57 ± 0.820	*0*.99 ± 1.090	***0.003****
Yaşayan	*Ort±Ss*	0.54 ± .797	0.97 ± 1.100	***0.002****

***p<0.05*

Hasta grubumuzda toplam 100 hastanın doğum şekli ele alındı. %62'si primipar olup daha önce doğum öyküsü yoktu. Kontrol grubumuzdaki hastaların ise %44 ünün daha önce doğumu yoktu. İki grubun önceki doğumları karşılaştırıldığında, hasta grubunda daha önce doğum öyküsünün olmaması istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (p = 0.001). EDT ve kontrol grubunda daha önce doğum yapan hastalar ele alınıp erken doğum öyküleri karşılaştırıldı ancak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

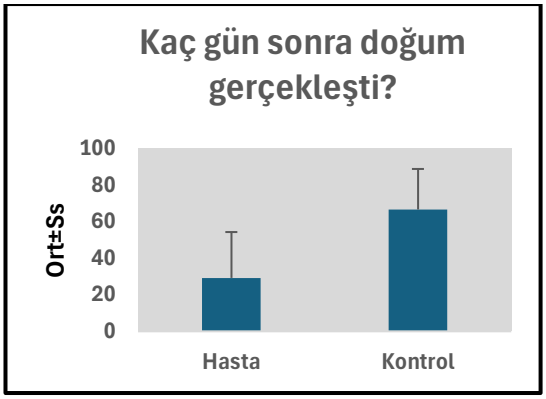
Preterm grupta, serum ferritin alımından 1 hafta sonra doğum gerçekleşip gerçekleşmediği izlendi. 1hafta sonra doğum gerçekleşme oranı, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0.001). EDT tanısıyla tedavi ve takip amaçlı yatışı yapılan hastalar ve kontrol grubu hastalar

doğum zamanına kadar izlendi. EDT tanısı almış hastaların doğum süreleri ve doğum haftaları kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0.001). EDT hastalarında ortalama 29.24±25.09 gün sonra, ortalama 34.94±3.59 haftada preterm doğum gerçekleşirken; kontrol grubundaki hastalarda ortalama 66,67±22,194 gün sonra, ortalama 39,04±1.452 haftada term doğum gerçekleşti (Tablo 4).

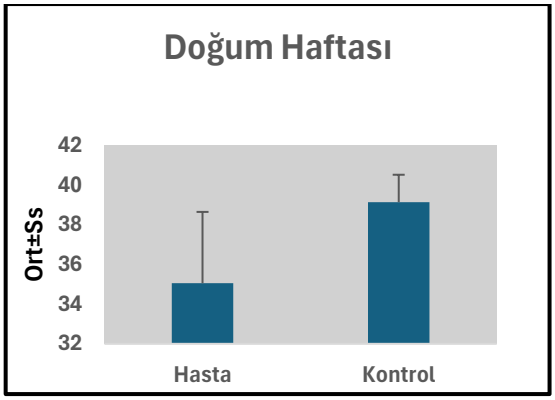
Tablo 4: Gruplara Göre Doğuma İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

		Hasta (n=100)	**Kontrol (n=91)**	**p**
Önceki doğum şekli	**Yok**	62(%62)	40 (% 44)	
	NSD	27(%27)	18 (%19.8)	***0.001****
	CS	11(%11)	31(%34.1)	
Erken doğum öyküsü	**Yok**	97 (%97.0)	89 (% 97.8)	*0.729*
	Var	3 (%3.0)	2 (% 2.2)	
Ferritin alımından 1 hafta sonra doğum var mı?	**Var**	28 (30.1)	0 (0.0)	***0.001****
	Yok	65 (69.9)	91 (100)	
Kaç gün sonra doğum gerçekleşti?	*Ort±Ss*	29.24±25.09 (n=93)	66,67±22,194	***<0.001****
Doğum haftası	*Ort±Ss*	34.94±3.59	39,04±1.452	***<0.001****
Servikal uzunluk (mm)	*Ort±Ss*	20.07± 13.485	34.79±3.659	***<0.001****

***p<0.05*

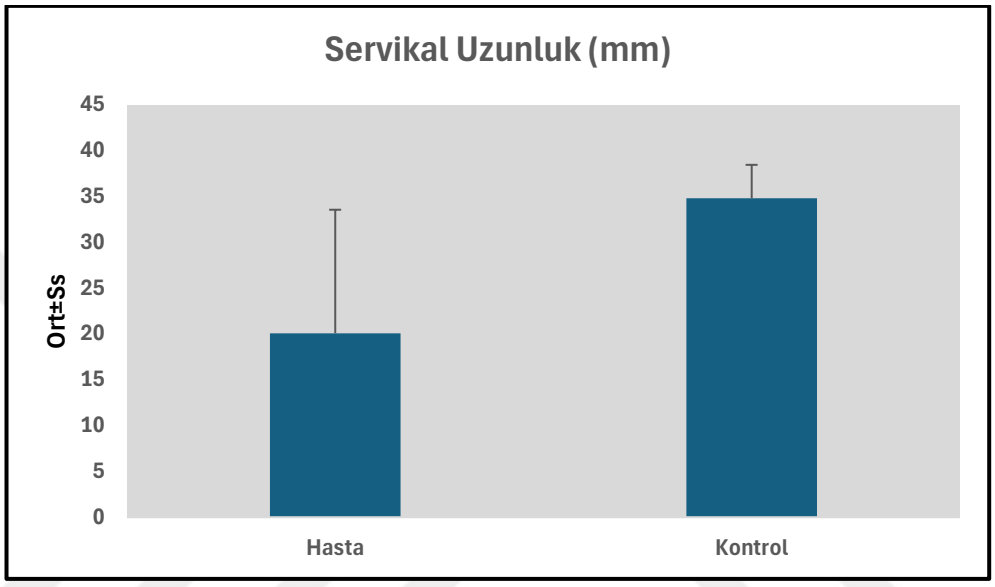


Şekil 3: Gruplara göre doğum süresi dağılımı



Şekil 4: Gruplara göre doğum haftası dağılımı

EDT hastalarında tanı anında, kontrol grubu hastalarda ise rutin poliklinik muayenelerinde transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ölçümü yapıldı.Hasta grubundaki olguların servikal uzunlukları ortalama 20.07± 13.485 milimetre (mm) iken , kontrol grubundaki hastaların servikal uzunlukları ortalama 34.79±3.659 mm bulundu. EDT grubundaki servikal uzunluk, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. (p<0,001)



Şekil 5: Gruplara göre servikal uzunluk (mm)dağılımı

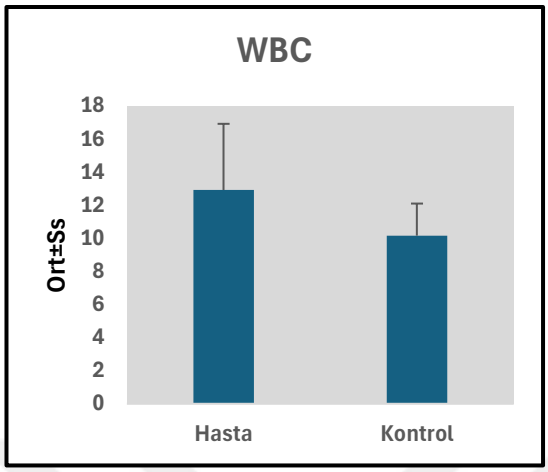
Tablo 5: Gruplara Göre Hemogram Parametreleri ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması

		Hasta (n=100)	**Kontrol (n=91)**	**p**
HB	*Ort±Ss*	10.875 ± 1.0572	11.224 ±1.0261	*0.022*
HTC	*Ort±Ss*	32.601 ± 2.7166	33.491± 2.6197	*0.023*
WBC	*Ort±Ss*	12.9245 ±4.00413	10.1588±1.94141	***<0.001***
CRP	*Ort±Ss*	10.4468±16.62255	7.2055±10.23518	*0.110*
Prokalsitonin	*Ort±Ss*	0.624±0.3493	0.673±0.3783	*0.358*
Serum ferritin	*Ort±Ss*	26.27±18.870	17.84±11.549	***<0.001***

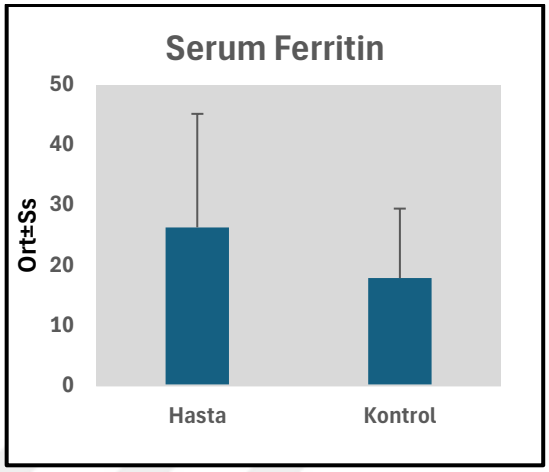
***p<0.05*

Tanı anında ve kontrol muayenesine gelen hastalardan istenen hemogram tetkikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında HG, HTC, CRP ve PRO-C parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak EDT grubundaki hastaların WBC ve

serum ferritin değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p < 0.001$) (Tablo 5).



Şekil 6: Gruplara göre WBC dağılımı



Şekil 7: Gruplara göre serum ferritin dağılımı

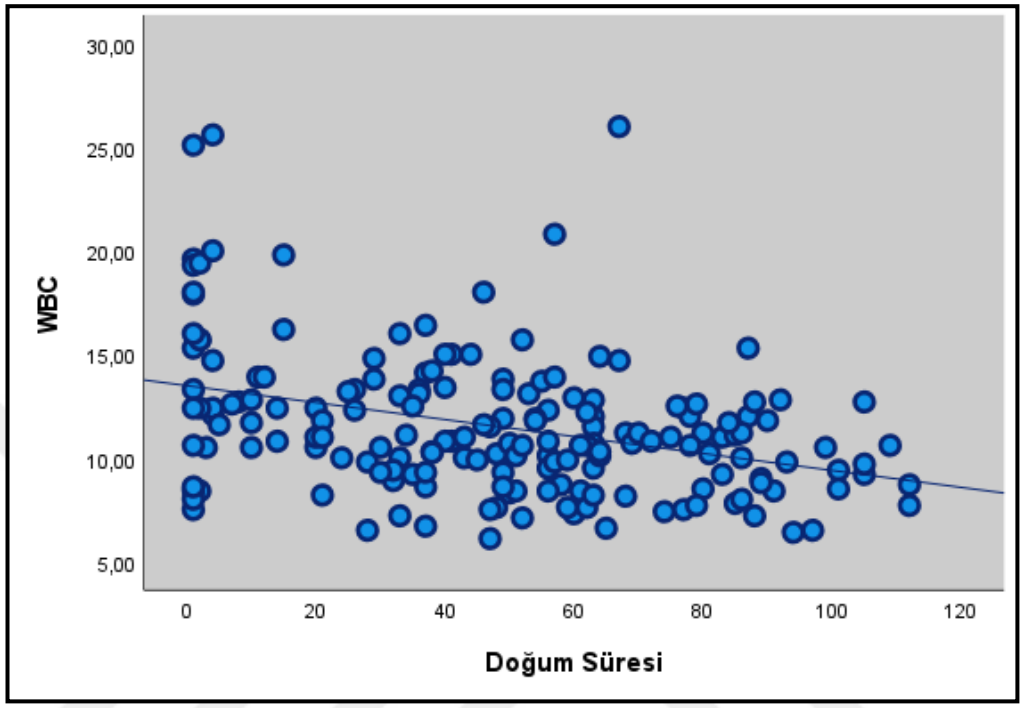
Tablo 6: Doğum Süresinin Hemogram Parametreleri ve Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi

		Doğum süresi
HB	**r**	0,119
	p	***0,109***
HTC	**r**	0,101
	p	***0,173***
WBC	**r**	-0,358
	p	***0,001****
CRP	**ǂr**	-0,087
	p	***0,239***
Prokalsitonin	**r**	-0,005
	p	***0,945***
Serum ferritin	**r**	-0,212
	p	***0,004****

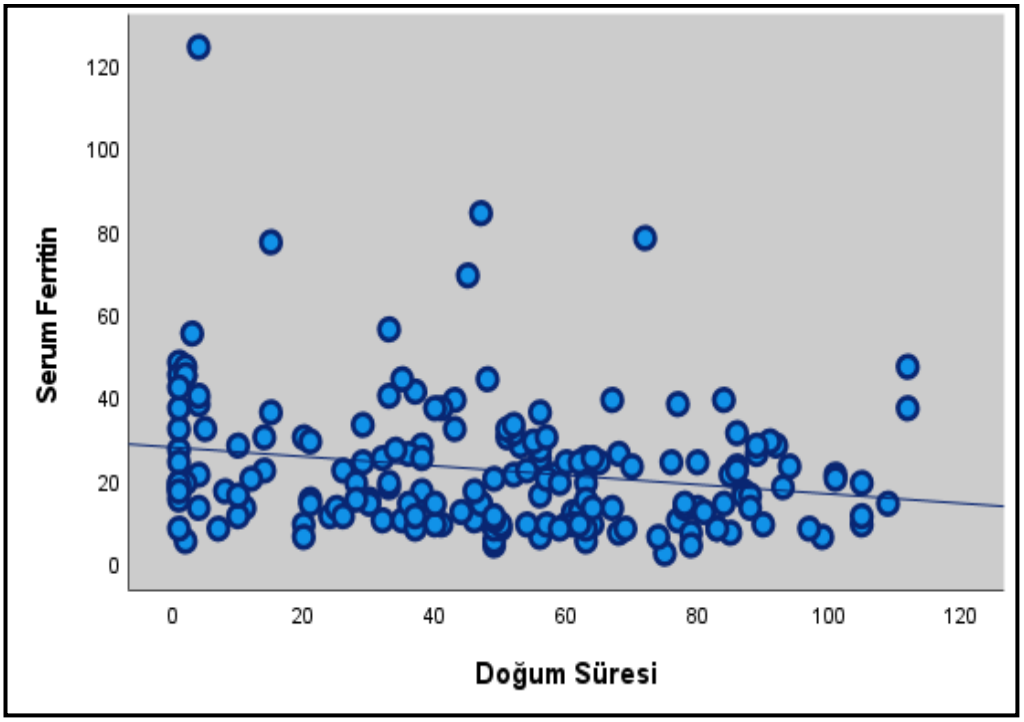
r: Pearson's korelasyon katsayısı
ǂr Spearman's korelasyon katsayısı
***p<0,01*

HG, HTC, CRP ve PRO-C parametreleri ile doğum süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ancak serum ferritin ve WBC arasında ilişki tespit edildi. Serum ferritin (r=-0,212; p=0,004; p<0,01) ve WBC (r=-0,358;

p=0,001; p<0,01) ile doğum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ilişki saptandı. Yani serum ferritin ve WBC değerleri yükseldikçe doğum süreleri azalmaktaydı.



Şekil 8: WBC ile doğum süreleri arasındaki ilişkinin grafiği



Şekil 9: Serum ferritin ile doğum süreleri arasındaki ilişkinin grafiği

5. TARTIŞMA

Bu araştırmanın amacı, erken doğum tehdidiyle başvuran kadınlarda, erken doğum riskini değerlendirmek ve tedaviye başlanıp başlanmamasına karar vermek için yapılan testlerle (beyaz kan hücresi sayımı, serum ferritin, CRP, PRO-C gibi) anne kanından elde edilen verilerle erken doğumun tahmin edilebilirliğini incelemektir. Erken doğumda inflamasyon önemli bir süreç olduğundan, son dönemlerde CRP, PRO-C, serum ferritin gibi serum inflamatuar belirteçlerinin rolünü anlamak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Ayrıca daha önceki yapılmış çalışmalarda anlamlı olan risk faktörlerini de göz önünde bulundurarak çalışmamız sonucundsa etkin takip ve tedaviyi amaçlamaktayız.

2015'te Kerala'da yapılan bir çalışmada PPROM ve preterm doğum riski olanlarda serum ferritin çalışılmış. Çalışma sonucunda; kontrol grubu ile PPROM grubu arasındaki ortalama ferritin değerlerinde anlamlı istatistiksel fark olduğu bulunmuş. Kontrol grubu ile spontan preterm doğum grubu arasındaki ortalama ferritin değerlerinde gösterilen anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır(50). Fakat PPROM grubundaki yüksek serum ferritin seviyesinin, büyük olasılıkla subklinik bir genital enfeksiyon veya inflamasyona karşı akut faz reaksiyonunun bir parçası olabileceği ve inflamatuvar süreçlerin erken doğumu tetikleyebileceği tartışılmıştır. Ayrıca subklinik bir enfeksiyonun da spontan preterm doğumu başlatabileceği akılda tutulmalıdır.

2000 yılında Saha ve ark yapmış olduğu, preterm doğum yapan 50 hastalık çalışmada ise hasta ve kontrol grupları arasında serum ferritin seviyelerindeki fark, preterm doğum ve PPROM gruplarında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı saptanmış (51) . Yapılan farklı bir çalışmada ise ilk trimester hastalarda serum ferritin ve preterm doğum karşılaştırılmış ve anlamlı bulunamayıp tarama amaçlı kulanılması önerilmemiş(52).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki olguların serum ferritin değerleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hasta grubundaki olguların serum ferritin alımından 1 hafta sonra doğum görülme oranı, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hasta

grubundakilerin tetkik isteminden sonra ortalama 29 gün sonra doğum haftası 35hafta olarak erken doğum yaptığı görülmüştür. Yani serum ferritin ile doğum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü (serum ferritin yükseldikçe doğum süresi azalıyor) ilişki saptanmıştır. Serum ferritin enfeksiyon, kronik inflamasyon, otoimmun hastalıklarda da yükselebilir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda bilinen kronik hastalık, enfeksiyon durumları sorgulanıp ekarte edilmiştir. Ferritin, sadece inflamasyon yanıtını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda demir metabolizmasında rol oynar. Gebelikte görülen anemik durumlarda hastalara antianemik tedavi desteği sunularak depo ferritin düzeylerinin yükseltimesi hedeflenir. Bu yüzden hastaların verdikleri anamnezlere göre veriler toplanıp, antianemik kullanımı olan veya anemik parametreleri bulunan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Bu verilerle erken doğum tehdidi tanısı alan hastalarda serum ferritin bakılarak yüksek bulunması halinde erken doğum olabileceği göz önünde bulundurulup, etkin tedavi süreci başlatılarak olası neonatal komplikasyonların önüne geçilebilir.

Preterm doğumun etiyolojik faktörlerine bakıldığında, inflamatuvar süreçlerin erken doğumu tetiklemesi sonucunda inflamasyona bağlı amniyotik sıvıda ve maternal kanda sitokin ve prostaglandinlerin arttığı tespit edilmiştir. Tam kan sayımının ucuz ve etkili bir yöntem olmasıyla preterm doğumu tahmin etmek için hemogram parametreleri bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Ayrıca CRP, PRO-C gibi inflamatuvar parametreler de değerlendirilmiş ve çalışmalar sonucunda artan maternal inflamatuar yanıtın erken doğuma yol açtığı göstermiştir. Tolunay H. ve ark. yaptığı 92 hastalık retrospektif çalışmada, preterm doğum tanısı alıp yatışı yapılan hastalarda 1 hafta içindeki doğum yapan ve yapmayan olarak iki grubun oranları karşılaştırılmış. İki grup arasında maternal yaş, VKİ, gravida, parite, hemoglobin seviyeleri ve gebelik haftaları açısından anlamlı bir fark görülmemiş ancak maternal nötrofil lenfosit oranı, eritrosit dağılımı, WBC ve mutlak nötrofil hücre sayısının preterm doğum tanısı konulduktan sonraki 1 hafta içinde doğumla pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiş(53). Çalışma prospektif bir şekilde yapılsaydı bu parametrelere inflamatuvar proteinler eklenip akut faz reaktanları da çalışılarak doğum süreleri karşılaştırılabilirdi.Ayrıca tarafımızca bakılan parametrelere sadece WBC dahil edildi, nötrofil lenfosit parametreleri de değerlendirilerek daha kapsamlı hasta

popülasyonu ile çalışılabilirdi.Bu çalışmaların çok merkezli hasta popülasyon sayısı arttırılarak yapılması daha anlamlı sonuç verebilir..

Bizim araştırmamızda ise, erken doğum riski taşıyan gebelerin, hemogram, inflamatuvar parametreleri ve doğum sonuçları prospektif olarak ele alındı. Hasta grubundaki olguların HB ve HTC değerleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken; hasta grubundaki olguların WBC değerleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Hemogram parametresiyle doğum süreleri karşılaştırıdığında ise Tolunay H. ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde veriler elde edilip, hemoglobin seviyeleriyle doğum süresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubundaki olguların WBC değerleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanıp, WBC ile doğum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yani WBC yükseldikçe doğum süresi azalıyor ilişkisini saptadık.

İnflamatuvar süreçlerde yükselen parametrelerden CRP ve PRO-C preterm doğum riski olan hastalarda çalışılmış. Annabel B. ve ark 2024' te yaptığı prospektif çalışmada, 12 haftalık gebelikte bakılan serum ferritin ve CRP düzeylerini, preterm doğum yapan kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek saptamış. Primipar kadınlarda, yüksek ferritin ve CRP düzeyleri preterm doğumla bağımsız olarak ilişkiliyken, multipar kadınlarda, yüksek ferritin düzeyleri preterm doğumla ilişkiliyken, yüksek CRP düzeyleri ilişkili bulunmamış. İlk trimester pariteye özgü ferritin ve CRP düzeyleri, erken doğum için öngörücü modellerde rol oynayabileceği düşünülmüş(55). Ducarme G. ve ark yaptığı 124 olguluk prospektif çalışmada, 24-36 hafta arasında EDT tanısı almış hastalarda tanı günü, 7. gün ve 14. günde PRO-C bakılmış. Serum prokalsitonin belirtecinin anlamlı olmadığı ve preterm doğumu ön göremeyeceğini belirtmişler(56). Benzer olarak biz de kendi çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda CRP ve PRO-C değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini gördük. Aynı şekilde CRP vePRO-C sonuçlarının doğum süreleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

6. SONUÇ

Erken doğumun tüm dünyada prenatal ve neonatal bir çok komplikasyona yol açtığı bilinmektedir. Bu hasta popülasyonunda doğru tanı ve tedavi yöntemleri ile preterm doğumun önüne geçilebileceği böylece postanatal dönemde karşılaşılan komplikasyonların azaltılacağını düşünmekteyiz. Non invaziv ve uygun maliyetli tetkiklerin istenmesi dünya ekonomisine de katkı sağlayacaktır. Hemogram parametreleri ve inflamatuvar parametreler çalışılarak değerli sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre;

Serum ferritin ve WBC değerleriyle doğum süresi arasında negatif yönlü yani değerler yükseldikçe doğum süresinin kısaldığını gördük. Bu sonuçların aynı zamanda servikal uzunluk ile birlikte değerlendirlip erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Erken doğumun nedenleri arasında maternal ve fetal gibi bir çok faktörün bulunması, süreci yönetmenin sadece labaratuvar testleriyle yeterli olmayacağını göstermektedir. Yapılan çalışmalarla inflamatuvar belirteçlerin bu süreçte etkisi olduğu görülmektedir. İleride yapılacak çok merkezli ve daha büyük hasta popülasyonlarını içeren çalışmaların literatüre katkı sağlamasını öneriyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. Torbé A, Czajka R. Maternal plasma procalcitonin concentrations in patients with preterm labor and intact membranes - prediction of preterm delivery and admission-to-delivery interval. J Perinat Med. 2004 Jan 9;32(4).

2. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic Therapy. Obstetrics & Gynecology. 2009 Mar;113(3):585–94.

3. Bernal AL, Watson SP, Phaneuf S, Europe-Finner GN. 3 Biochemistry and physiology of preterm labour and delivery. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1993 Sep;7(3):523–52.

4. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. Cytokine. 2015 Dec;76(2):236–43.

5. Svenvik M, Raffetseder J, Brudin L, Berg G, Hellberg S, Blomberg M, et al. Early prediction of spontaneous preterm birth before 34 gestational weeks based on a combination of inflammation-associated plasma proteins. Front Immunol. 2024 Jul 15;15.

6. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013 Nov 15;10(S1):S2.

7. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth. Obstetrics & Gynecology. 2021 Aug;138(2):e65–90.

8. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1213–30.

9. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. The Lancet. 2023 Oct;402(10409):1261–71.

10. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. The Lancet. 2016 Dec;388(10063):3027–35.

11. Çocuk Sağlığı. In: 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe niversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve T BİTAK, Ankara, Türkiye, 2019: p:129-137.

12. Iams J. Prevention of Preterm Birth. New England Journal of Medicine. 1998 Jan;338(1):54–6.

13. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health. 2019 Jan;7(1):e37–46.

14. Winkvist A. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. Int J Epidemiol. 1998 Apr 1;27(2):248–54.

15. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Séguin L, McNamara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001 Jul 23;15(s2):104–23.

16. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy. (2020). Obstetrics & Gynecology, 135(5), e221–e229. doi:10.1097/aog.0000000000003.

17. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2010 Jul 20;341(jul20 1):c3428–c3428.

18. Da Silva AAM, Simões VMF, Barbieri MA, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra LC, et al. Young maternal age and preterm birth. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003 Oct 17;17(4):332–9.

19. 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 31;13(1):e0191002.

20. 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 Nov;181(5):1216–21.

21. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, et al. Estimating Recurrence of Spontaneous Preterm Delivery. Obstetrics & Gynecology. 2008 Sep;112(3):516–23.

22. Drassinower D, Običan SG, Siddiq Z, Heller D, Gyamfi-Bannerman C, Friedman AM. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? Am J Obstet Gynecol. 2015 Nov;213(5):686.e1-686.e7.

23. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. Am J Obstet Gynecol. 2014 Feb;210(2):131.e1-131.e8.

24. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):888–95.

25. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. Obstetrics & Gynecology. 2004 Mar;103(3):551–63.

26. Propst AM, Hill III JA. Anatomic Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. Semin Reprod Med. 2000;18(04):341–50.

27. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Jun;19(3):229–37.

28. Gulersen M, Krantz D, Rochelson B, Berghella V, Blitz MJ. The association between uterine fibroid number and size and risk of preterm birth. Am J Obstet Gynecol MFM. 2024 Aug;6(8):101415.

29. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1989 May;160(5):1212–6.

30. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol (Lahore). 2019 Jan 2;39(1):74–81.

31. Matulova J, Kacerovsky M, Hornychova H, Stranik J, Mls J, Spacek R, et al. Acute Histological Chorioamnionitis and Birth Weight in Pregnancies With Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. Front Pharmacol. 2022 Mar 4;13.

32. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1493–502.

33. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual Infection and Preterm Birth. Nutr Rev. 2002 May 1;60(suppl_5):S19–25.

34. Van Gerwen O, Craig-Kuhn M, Jones A, Schroeder J, Deaver J, Buekens P, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2021 Nov 27;128(12):1907–15.

35. Kenfack-Zanguim J, Kenmoe S, Bowo-Ngandji A, Kenfack-Momo R, Thierry Ebogo-Belobo J, Kengne-Ndé C, et al. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2023 Oct;289:9–18.

36. Ryan GM, Abdella TN, Gene McNeeley S, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am J Obstet Gynecol. 1990 Jan;162(1):34–9.

37. Cunha G, Bastos L, Freitas S, Cavalli R, Quintana S. Genital mycoplasma infection and spontaneous preterm birth outcome: a prospective cohort study. BJOG. 2022 Jan 22;129(2):273–81.

38. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. Journal of Biological Chemistry. 2004 Nov;279(47):48487–90.

39. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care. 2017 Dec 3;5(1):51.

40. Segal-Hayoun Y, Cohen A, Zilberberg N. Molecular mechanisms underlying membrane-potential-mediated regulation of neuronal K2P2.1 channels. Molecular and Cellular Neuroscience. 2010 Jan;43(1):117–26.

41. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010 Jan 15;35(1):54–64.

42. Iams J. Prediction and early detection of preterm labor. Obstetrics & Gynecology. 2003 Feb;101(2):402–12.

43. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, Tsakiridis I, Kesrouani A, Tekay A, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2023 Dec;291:196–205.

44. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010 Jan 15;35(1):54–64.

45. “U”-shaped cervix with membranes seen extending to the cerclage. Calipers measure the cervical length. Nearly completely effaced cervix, with “U”-shaped funnel. Courtesy of Jeffrey R Johnson, MD.

46. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2005 Apr 25;25(4):353–6.

47. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Predictive Value of Cervical Length Measurement and Fibronectin Testing in Threatened Preterm Labor. Obstetrics & Gynecology. 2014 Jun;123(6):1185–92.

48. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? Am J Obstet Gynecol. 2016 Oct;215(4):423–30.

49. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. New England Journal of Medicine. 2016 Apr 7;374(14):1311–20.

50. valappil sanoop adathila. Serum Ferritin as A Marker for Preterm Premature Rupture of Membranes –A Study From A Tertiary Centre in Central Kerala. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2015;

51. Saha CK, Jain V, Gupta I, Varma N. Serum ferritin level as a marker of preterm labor. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2000 Nov;71(2):107–11.

52. Beta J, Poon LCY, Bakalis S, Mosimann B, Nicolaides KH. Maternal serum ferritin at 11- to 13-week gestation in spontaneous early preterm delivery. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012 Oct 7;25(10):1852–5.

53. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. Journal of International Medical Research. 2020 Apr 15;48(4).

54. Park S, Moon J, Kang N, Kim YH, You YA, Kwon E, et al. Predicting preterm birth through vaginal microbiota, cervical length, and WBC using a machine learning model. Front Microbiol. 2022 Aug 2;13.

55. Broekhuis A, Koenen S V., Broeren MAC, Krabbe JG, Pop VJM. High first trimester ferritin levels differ according to parity and are independently related to preterm birth: A prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Jul 22;103(7):1437–43.

56. Ducarme G, Desroys du Roure F, Le Thuaut A, Grange J, Vital M, Dimet J. Efficacy of serum procalcitonin to predict spontaneous preterm birth in women with threatened preterm labour: a prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Dec 7;18(1):65.