



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISINI
22-28 HAFTA ARASINDA ALAN GEBELERDE
MATERNAL, FETAL VE BİR YILLIK NEONATAL
SONUÇLAR

Dr. İrem Şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISINI
22-28 HAFTA ARASINDA ALAN GEBELERDE
MATERNAL, FETAL VE BİR YILLIK NEONATAL
SONUÇLAR

Dr. İrem Şahin

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erbil Çakar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden bugünlere kadar hem eğitimimiz hem hastalarımız için harcamış oldukları emek ve özveri, bilgileri ve tecrübeleriyle bizleri olgunlaştıran, eğitimin yanında zorluklarla mücadele edebilmeyi öğreten değerli Başhekimimiz kıymetli hocam Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve birikimlerini göz ardı etmeksizin bizlere aktaran saygıdeğer hocalarımızdan Prof. Dr. Sadık ŞAHİN, Prof.Dr. Pınar KUMRU, Prof. Dr. Oya DEMİRCİ, Prof. Dr. Mustafa EROĞLU, Doç. Dr. Çetin KILIÇCI, Doç. Dr. Enis ÖZKAYA'ya

Tüm uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde yanımda olup tecrübelerini ve bilgilerini sabırla bize aktaran çok değerli tez hocam Doç. Dr. Erbil Çakar'a,

Eğitim sürecimizde yanımda olan, bizlerin yoluna ışık tutan çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Belgin DEVRANOĞLU, Doç.Dr. Habibe Ayvacı TAŞAN'a, Doç. Dr. Mucize Eriç ÖZDEMİR, Op. Dr. Öğr. Üyesi Müşerref Banu YILMAZ'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tüm uzman kadrosuna, bu yolu birlikte yürüdüğüm canım eşkıdemlerime, tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına,

Tez sürecimde ve hayatımda desteğini hiç esirgemeyen canım eşkıdemlerim Hilal YÜKSEL, Nesil ÇAVUŞOĞLU ve İremsoy SOYÇEKİÇ'E

Bugünlere gelebilmemin en büyük mimarları olan, tüm zor süreçlerimde en büyük destekçilerim, en kıymetlilerim canım annem Songül ŞAHİN, canım babam Halil ŞAHİN ve biricik abim İbrahim ŞAHİN'e ,

Hayatımın en büyük şansı, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tez sürecimde büyük emeği olan sevgili eşim Mustafa RAMAZAN'a

Bugünlere gelmemizi sağlayan, Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e saygı, sevgi ve minnetle

TEŞEKKÜRLER...

Dr. İrem ŞAHİN

İSTANBUL - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ	3
2.1.1. İnsidans	3
2.1.2. Amniyotik Membran.....	3
2.1.3. Amniyon Sıvısı	4
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Etiyoloji.....	10
2.1.6. Tanı	13
2.1.7. PPRom Komplikasyonları	16
2.1.8. PPRom Yönetimi ve Tedavisi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	30
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

ASI	: Amniyotik Sıvı İndeksi
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CPAP	: Continuous Positive Airway
CRP	: C- reactive Protein
CS	: Cesarean section
EMR	: Erken Membran R������
EPO	: Eritropoietin
GBS	: Grup B ��-hemolitik Streptokok
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HIF-1	: Hyoxia-inducible factor-1
��VK	: ��traventrik��ler Kanama
MMP	: Matrix metalloproteinase
NEK	: Nekrozitan enterokolit
NSAIDs	: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
NSD	: Normal Spontan Do��um
PAMG-1	: Plasental Alfa Makroglobulin-1
PDA	: Patent Duktus Arteriozis
PPROM	: Preterm Premature rupture of membranes
PROM	: Premature Rupture of Membranes
RDS	: Respiratory Distress Syndrome
ROP	: Retinopathy of Prematurity
TIMPs	: Tissue inhibitors of metalloproteinases
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VK��	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: PPRÖM Risk Faktörleri.....	11
Tablo 2: EMR yönetimi	26
Tablo 3: PPRÖM Antibiyotik Rejimi	27
Tablo 4: Demografik ve Obstetrik Özelliklerin Ortalamaları ve Dağılımları	34
Tablo 5: Doğum Şeklinin Demografik ve Obstetrik Özelliklerle İlişkisi	34
Tablo 6: PPRÖM Tanı Haftasının Demografik Özelliklerle İlişkisi.....	35
Tablo 7: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Doğum Şekli Karşılaştırılması.....	36
Tablo 8: PPRÖM Hastalarının Tanı ve Doğum Esnasındaki Gebelik Yaşının Doğum Şekline	36
Tablo 9: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Obstetrik & Jinekolojik Öykünün Karşılaştırılması	37
Tablo 10: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Obstetrik & Jinekolojik Öykünün Karşılaştırılması	39
Tablo 11: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Tanı Yönteminin Karşılaştırılması	40
Tablo 12: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Maternal Komplikasyon Durumu.....	40
Tablo 13: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Maternal Komplikasyonların Karşılaştırılması	41
Tablo 14: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Fetal Komplikasyon Durumu.....	43
Tablo 15: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Fetal Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	44
Tablo 16: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Latens Süresi Karşılaştırılması	45
Tablo 17: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Yenidoğan Kilosu ve APGAR Skoru Karşılaştırılması	46
Tablo 18: PPRÖM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Neonatal Komplikasyonların Karşılaştırılması-1	47

Tablo 19: PPRom Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında	
Neonatal Komplikasyonların Karşılaştırılması-2	49
Tablo 20: Doğum Haftasına Göre Gruplandırılan PPRom Tanılı Hastalar	
Arasında Doğum Şeklinin Karşılaştırılması	50
Tablo 21: PPRom Doğum Haftasına Göre Gruplandırılan PPRom Tanılı	
Hastalar Arasında Maternal Komplikasyon Karşılaştırılması	51
Tablo 22: Doğum Haftalarına Göre Gruplandırılan Yenidoğanların	
Ağırlık ve APGAR Skorlarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 23: Doğum Haftalarına Göre Gruplandırılan PPRom Tanılı	
Hastalarda Yenidoğan Komplikasyonlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 24: Doğum Şeklinin Yenidoğan Komplikasyonlarına Etkisi.....	56
Tablo 25: PPRom Tanılı Hastalarda Latens Süresinin Neonatal	
Komplikasyonlara Etkisi	57

ŞEKİLLER

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hasta grubu.....	33
Şekil 2: Latens süresinin koryoamniyonit olan ve olmayan gruplardaki median değerleri.....	52



ÖZET

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISINI 22-28 HAFTA ARASINDA ALAN GEBELERDE MATERNAL, FETAL VE BİR YILLIK NEONATAL SONUÇLAR

Amaç: Çalışmamızda 22+0-28+0 hafta arasında PPRM tanısı almış hastanemizde takip edilen gebelerde meydana gelen maternal, fetal ve neonatal komplikasyonların oranlarının ve 1 yıllık neonatal morbidite ve mortalite oranlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubunda yer alan hastalar PPRM tanı haftalarına göre 22^o-23^o, 24^o-25^o, 26^o-28^o olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif olarak yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi değerleri, jinekolojik ve obstetrik öyküleri (gebelik haftası, sigara/madde kullanımı, ek hastalık, geçirilmiş uterin cerrahi, antepartum kanama, önceki gebelikte preterm doğum öyküsü, PPRM öyküsü, yardımcı üreme tekniği kullanımı), membran rüptüründen doğuma kadar geçen süreleri (latensi) incelendi. Maternal komplikasyonların (Koryoamniyonit, endometrit, sepsis, uterin rüptür, postpartum yara yeri enfeksiyon oranı, atoni, plasenta retansiyonu nedeni uterin küretaj ihtiyacı) görülme sıklığı, doğum şekli, fetal komplikasyonların (kord prolapsusu, ekstremite proapsusu, İntrauterin fetüs ölümü(MDF), plasenta dekolmanı) oranları, yenidoğanların doğum ağırlığı, 1 ve 5. dk APGAR skoru, yenidoğan komplikasyon (sepsis, RDS, neonatal pnömoni, NEK, ROP, IVK, BPD, nörogelişimsel sorunlar, işitme kaybı, iskelet deformitesi ve yenidoğan ölümü) oranları, bu oranların gebelik haftası ve maternal özellikler(demografik özellikler ve obstetrik öykü) ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: PPRM tanısı konulan hastaların 89'sinde(%53,3) maternal komplikasyon gelişmezken 78'inde (%46,7) komplikasyon gelişmiştir. Hastaların 46'sında (%27,5) klinik koryoamniyonit, 18'inde (%10,8) Plasenta retansiyonu nedeni uterin küretaj, 11'inde(%6,6) atoni, 7'sinde(%4,2) sepsis, 7'sinde(%4,2) yara yeri enfeksiyonu, 4'ünde (%2,4) endometrit ve 2'sinde(%1,2) uterin rüptür görüldü. PPRM tanı haftaları arasında maternal komplikasyonlarda anlamlı farklılık

izlenmemiştir($p>0,05$). Çalışmaya katılan hastaların 52'si (%31,1) NSD ile 115'i (%68,9) sezaryen ile doğum yapmıştır. PPRom tanı haftaları arasında Doğum şekli açısından anlamlı fark izlenmemiştir($p>0,05$) Yapılan çalışmada 109 (%65,3) hastada fetal komplikasyon gelişmezken 58(%34,7) hastada en az bir fetal komplikasyon gelişmiştir. Hastaların 18'inde (%10,8) plasenta dekolmanı, 19'unda (%11,4) ekstremitte propalsusu, 5'inde (%3,0) kord prolapsusu, 12'sinde (%7,2) fetal distress, 10'unda (%6) MDF görülmüştür. Yaşayan yenidoğanların 32'sinde (%55,2) sepsis, 44'ünde (%75,9) RDS, 6'sında (%10,3) NEK, 14'ünde (24.1%) İVK, 17'sinde (%29,3) neonatal pnömoni ve 23'ünde (%39,7) ROP saptanmıştır. Yenidoğanların 19'una (20,8%) düzeltilmiş 1 yaş sonunda en az bir ciddi morbidite eşlik etmektedir. Yaşayan bebeklerden 21''inde (%36,2) BPD, 15''inde (%25,9) nörogelişimsel sorun, 8'inde (%13,5) işitme kaybı gelişmiştir. Yenidoğanlarda PPRom tanı haftasına göre NEK, Sepsis, ROP, neonatal pnömoni, işitme kaybı, İVK ve RDS benzer oranlarda görülmüştür ($p>0,05$). 1 yıllık süreçte baktığımız nörogelişimsel gerilik, işitme kaybı açısından tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir($p>0,05$). Çalışmaya katılan yenidoğanlarda mortalite oranı %33 olarak saptanmıştır. Yaşayan yenidoğanların 39'u (%42,9) ciddi morbidite saptanmamıştır. PPRom tanı haftaları ile 1 yıllık morbitessiz sağ kalım ve sağ kalım arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. PPRom tanısı konulan hastalarda morbidite olmaksızın sağkalım 26^o-28^o haftada istatistiksel anlamlı yüksek ve mortalite anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p:0,01$, $p:0,01$)

Sonuç: Çalışmamızda hastanemizde erken gebelik haftalarında PPRom tanısı alan hastaların maternal, fetal ve neonatal sonuçlarını ve bu sonuçları etkileyen parametreleri ortaya koyduk. En sık görülen maternal komplikasyon klinik koryoamniyonit (%27,5), en sık görülen fetal komplikasyon ekstremitte prolapsusu ve en sık görülen yenidoğan komplikasyonu RDS olarak saptandı. Literatür ile benzer oranlarda maternal, fetal ve neonatal komplikasyon oranları ile karşılaştık ancak PPRom yönetiminde riskleri net belirlemek için daha geniş hasta gruplarında prospektif tasarlanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Fetal Komplikasyon, Latensi, Maternal Komplikasyon, Neonatal Komplikasyon, PPRom

ABSTRACT

MATERNAL, FETAL, AND ONE-YEAR NEONATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN DIAGNOSED WITH PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES BETWEEN 22 AND 28 WEEKS OF GESTATION

Aim: In our study, we aimed to determine the rates of maternal, fetal, and neonatal complications occurring during the follow-up of patients diagnosed with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) between 22 and 28 weeks of gestation and to determine the rates of neonatal morbidity and mortality for one year.

Materials and Methods: Patients in the study group were divided into 3 groups according to their PPRM diagnosis weeks: 22^o-23^o, 24^o-25^o, 26^o-28^o. Age, gravida, parity, body mass index values, gynecological and obstetric history (gestational age, smoking/substance use, comorbidities, previous uterine surgery, antepartum bleeding, preterm birth history in the previous pregnancy, PPRM history, assisted reproductive technique use), latency from membrane rupture to birth were examined. Frequency of maternal complications (chorioamnionitis, endometritis, sepsis, uterine rupture, postpartum wound infection rate, atony, need for uterine curettage due to placental retention), type of birth, fetal complications (cord prolapse, limb prolapse, intrauterine fetal death (MDF), placenta detachment) rates of newborns, birth weight of newborns, 1st and 5th minute APGAR scores, neonatal complication (sepsis, RDS, neonatal pneumonia, NEC, ROP, IVH, BPD, neurodevelopmental problems, hearing loss, skeletal deformity and neonatal death) rates, these rates are Its relationship with gestational age and maternal characteristics (demographic characteristics and obstetric history) was investigated.

Results: While 89 (53.3%) of the patients diagnosed with PPRM did not develop maternal complications, 78 (46.7%) developed complications. Clinical chorioamnionitis in 46 (27.5%) of the patients, uterine curettage due to placental retention in 18 (10.8%), atony in 11 (6.6%), and sepsis in 7 (4.2%). Wound infection

was observed in 7 (4.2%), endometritis was observed in 4 (2.4%) and uterine rupture was observed in 2 (1.2%). No significant difference was observed in maternal complications between PPROM diagnosis weeks ($p>0.05$). Of the patients participating in the study, 52 (31.1%) gave birth by vaginal delivery and 115 (68.9%) by cesarean section. No significant difference was observed in terms of delivery method between PPROM diagnosis weeks ($p>0.05$). In the study, no fetal complications developed in 109 (65.3%) patients, while at least one fetal complication developed in 58 (34.7%) patients. Placental abruption in 18 (10.8%) of the patients, limb prolapse in 19 (11.4%), cord prolapse in 5 (3.0%), fetal distress in 12 (7.2%), 10 (11.4%) MDF was seen in 6% of cases. Among the living newborns, sepsis was detected in 32 (55.2%), RDS in 44 (75.9%), NEK in 6 (10.3%), IVH in 14 (24.1%), neonatal pneumonia in 17 (29.3%), and ROP in 23 (39.7%). 19 (20.8%) of the newborns were accompanied by at least one serious morbidity at the end of the corrected 1 year of age. Of the surviving newborns, 21 (36.2%) developed BPD, 15 (25.9%) developed neurodevelopmental problems, and 8 (13.5%) developed hearing loss. In newborns, NEC, Sepsis, ROP, neonatal pneumonia, hearing loss, IVH and RDS were observed at similar rates according to the week of diagnosis of PPROM ($p>0.05$). No significant difference was observed between the diagnostic groups in terms of neurodevelopmental delay and hearing loss, which we examined during the 1-year period ($p>0.05$). The mortality rate in newborns participating in the study was found to be 33%. No serious morbidity was detected in 39 (42.9%) of the surviving newborns. A significant difference was found between weeks of PPROM diagnosis and 1-year morbidity-free survival and survival. In patients diagnosed with PPROM, survival without morbidity was found to be statistically significantly higher and mortality significantly lower at 26^o-28^o weeks (in order of $p:0.01$, $p:0.01$).

Keywords: Fetal Complication, Latency, Maternal Complication, Neonatal Complication, PPROM

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken membran rüptürü(PROM) Doğum eylemi başlamamışken fetal membranların açılıp amniyon sıvısının gelmesi olarak tanımlanır. Preterm Prematüre membran rüptürü (PPROM) ifadesi ise 37 haftadan önce fetal membranların açılıp amniyon sıvısının gelmesini tanımlanmaktadır (1). PPRM gebeliklerin %3'ünde meydana gelir ve PPRM bu gebeliklerin %0.5 inde 27 haftadan önce, %1'inde ise 27-34 hafta arasında ve %1 inde 34-37 haftaları arasında gerçekleşmektedir (2,3).

PPROM'un etiyolojisi çok faktörlüdür. Genital yol enfeksiyonları, inflamasyon, plasenta dekolmanı, antepartum kanama servikal yetmezlik ve sigara içme gibi birçok faktörlerle ilişkilidir. Ancak, pek çok PPRM vakası net şekilde tanımlanabilir etiyoloji olmaksızın meydana gelmektedir(4,5).

PPROM Maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalite üzerinde önemli ölçüde etkilidir. PPRM ile ilişkilendirilen neonatal mortalite ve morbiditenin temel nedeni prematüriteye bağlı RDS, BPD, intraventriküler kanama, NEK, sepsis gibi yenidoğan komplikasyonlarıdır(6,7). Ayrıca bu gebeliklerde fetusların erken membran rüptürüne bağlı olarak materno-fetal enfeksiyon, plasenta dekolmanı, kord prolapsusu ve intrauterin ölüm riski artmış olarak saptanmıştır(8,9). PPRM sonrası gelişen oligohidramniyoz yenidoğan morbiditesi ve mortalitesi üzerinde önemli bir rol oynamakta olup, yapılan çalışmalarda artmış pulmoner hipoplazi, pulmoner hipertansiyon, iskelet displazileri riski ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir(8).

Periviabilite ekstrauterin fetal yaşamının mümkün olduğu fetal olgunluğun en erken aşaması olarak tanımlanabilir ve en erken gebeliğin 22+0 haftası olarak kabul edilmektedir. Aşırı preterm doğum ise 28+0 gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu gebelik haftaları arasında PPRM nedeniyle doğan fetuslar hem aşırı erken doğuma bağlı hem de erken membran rüptürü kaynaklı ciddi morbidite ve mortalite riski ile karşılaşmaktadır. 22. Gebelik haftasından sonra membran rüptürü olup ekspektan yaklaşım ile takip edilen hastalarda 22. Gebelik haftasından önce membran rüptürü olan hastalara kıyasla neonatal sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır(%57.7'ye karşı %14.4)(10).

PPROM gelişimi fetal morbidite ve mortaliteye ek olarak maternal morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Erken membran rüptürü sonrasında meydana gelen önemli maternal komplikasyonlar arasında intraamniyotik enfeksiyon, endometrit, plasenta dekolmanı, sepsis, kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı, kanama, enfeksiyon, akut böbrek hasarı ve plasenta retansiyonu bulunmaktadır(10,11). Koryoamniyonit, erken gebelik haftalarında membran rüptürü gelişen gebelerde, benzer haftalarda su gelişimi olmaksızın doğum yapanlara veya daha ileri gebelik haftasında membran rüptürü olanlara göre daha yaygın görülmektedir(12,13). Hayatı tehdit eden maternal enfeksiyon durumu geliştiğinde gebeliğin yönetimi zor hale gelmektedir. Maternal sepsis, PPROM vakalarının yaklaşık %1-5'inde rapor edilmektedir.(10,11,14)

PPROM optimal yaklaşımı ve yönetimi hala net olarak ortaya konulmamıştır, yönetim gebelik haftasına, acil doğum gerektirecek olayların varlığına (plasenta dekolmanı, koryoamniyonit, kord prolapsusu gibi) ve maternal/ fetal iyilik haline bağlı olarak değişmektedir. Genel yaklaşım 37 gebelik haftası ve sonrasında doğum indüksiyonu planlanması şeklindedir. 34+0 ile 36+6 arasında ekspektan yaklaşımla beklenebilir veya hemen doğum planlanması yapılabilir. 34. Haftadan öncesi için ise ekspektan yaklaşım ile hastanın takibi yapılmalıdır. (15)

Yaşam sınırında ve erken preterm dönemde membran rüptürü durumunda, obstetrik ve pediatrik ekiplerin yenidoğan sonuçlarının bireyselleştirilmiş olarak değerlendirmesini ebeveynlerle paylaşılması ve tüm kararlar için ebeveynlerin isteklerinin dikkate alınması gerekmektedir. Erken gebelik haftalarında PPROM gelişen gebeliklerde maternal ve fetal sonuçların, bu sonuçları etkileyen parametrelerin, ilerleyen gebelik haftalarına göre mortalite ve morbidite oranlarındaki değişimin ortaya konması komplikasyonları, riskleri belirlemede ve gebelik sürecinin yönetiminde yol gösterici olmaktadır. Gebelikte ebeveynlere yeterince danışmanlık yapmak ve aşırı erken bakım politikalarımızı yansıtmak için merkezimize ait gebelik haftasına göre güvenilir ve ilgili veriler bulunmamaktadır. Bu çalışma sonunda amacımız hem hastalara yeterli veri ile danışmanlık ve bilgilendirme yapabilmek hem de kliniğimizin verileri ile literatüre katkıda bulunabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Erken membran rüptürü(PROM) uterin kontraksiyonlar ve doğum eylemi başlamadan amniyotik membranın rüptüre olarak dışarı açılması olarak tanımlanmaktadır. Preterm EMR ise 37. Gebelik haftasından önce amniyotik membranların açılarak su gelişi olarak tanımlanmaktadır(16).

2.1.1. İnsidans

PPROM gebeliklerin yaklaşık olarak %3 ünü komplike hale getirmektedir ve preterm doğumların ve preterm doğuma bağlı mortalite ve morbiditenin 3'te birinden sorumludur (17).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %0,4-%0,7'sinde 28. Gebelik haftasından önce erken membran rüptürü meydana gelmektedir ve bu durum kısa ve uzun süreli morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır(10).

2.1.2. Amniyotik Membran

Amnion zarı beş tabakadan oluşur. Fetus'a en yakın kısımdan başlayarak dış kısma kadar(18):

1. Amniyotik epitel tabakası
2. Bazal membran
3. Kompakt tabaka
4. Fibroblast tabakası
5. Intermediate tabaka

Amniyotik membran vasküler ve retiküler ağ içermemektedir. Amniyotik epitel tabakası fetus'a en yakın tabaka, tek katlı küboidal epitelden oluşmaktadır. Amniyotik epitel hücreleri tip 3 ve tip 4 kollajen üretirler. Bunun yanı sıra bazal membrana tutunmayı sağlayan glikoproteinler olan laminin ve fibronektin üretiminden sorumludurlar. Kompakt katman hemen bitişik katmanındaki fibroblast tabaka tarafından salgılanan 1 ve tip 3 kollajenler tarafından şekillendirilmiştir. Fibroblast tabaka amniyotik katmanlar arasında en kalın katman olup mezenkimal hücreler ve makrofajlardan oluşmaktadır. En dış katman intermediate katman

süngerimsi görünümünden ötürü zona spongioza olarak da adlandırılır. Bu tabaka amniyon ve koryon zarları arasında bağlantıyı sağlamaktadır. Tip3 kollajen proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşmaktadır(18).

Koryonik membran amniyotik membrandan daha kalın olmasına rağmen gerilim kuvveti daha azdır. Koryonik membran tip 1, 3,4,5 ve 6 kollajenden oluşan retiküler tabaka ve tip 4 kollejen, laminin ve fibronektinden oluşan bazal tabaka ve polaritesi maternal desiduaya yönelmiş trofoblast hücrelerden oluşmaktadır (19).

2.1.2.1. Koryoamniyotik Membranların Embriyolojisi

12. gebelik haftasından önce amniyon, koryonik sıvı ile koryondan ayrılan gebelik kesesi içinde bulunur. Amniyotik membran fetus ile amniyotik sıvıyı kese içinde ayrı bir alanda çevrelemektedir. Amniyon, koryonik membran ile füzyonuna kadar oksijeni ve beslenmeyi çevredeki amniyotik sıvı ve koryonik sıvıdan sağlamaktadır. Gebeliğin 12-14 haftaları arasında amniyotik kesenin genişlemesiyle koryon boşluğu ortadan kalkar ve membranlar arasında füzyon gerçekleşir(20). Hücrel açıdan bakıldığında ise hiçbir zaman gerçek anlamda kaynaşmamaktadırlar ve mekanik olarak kolayca ayrılırlar(21). 15. Gebelik haftasından sonra koryoamniyotik birleşme gerçekleşmezse sıklıkla tek membranın defekti ortaya çıkar ve bu durum PPRÖM'ye zemin hazırlamaktadır (20).

2.1.3. Amniyon Sıvısı

Amniyotik sıvı, gebeliğin ilk birkaç haftasından itibaren gebelik süresince embriyo ve fetüsün etrafını sarar. Amniyotik sıvı içeriği, fetal plazmadan farklı özelliklere sahip olan fetal akciğer sıvısı ve fetal idrarın kombinasyonunu yansıtır. Amniyotik sıvının içeriği diğer tüm fetal ve maternal sıvılarından belirgin biçimde farklıdır. Amniyotik sıvı normal fetal büyüme ve gelişme için gerekli olan birçok fonksiyona sahiptir (22):

- Fetusun maternal travmalardan korunmasını sağlar.
- Antibakteriyel özellikleri sayesinde fetüsün enfeksiyon etkenlerine karşı korunmasına yardımcı olur.
- Umbilikal kordun fetüs ve/veya uterus arasında sıkışmasını önler.

- Maternal proteinler, elektrolitler, immünoglobulinler ve vitaminler içererek fetüs için sıvı ve besin deposu görevi görmektedir.
- Fetal akciğerlerin, kas-iskelet ve gastrointestinal sistemlerin normal gelişiminin sağlanması için gerekli olan sıvı, alan ve büyüme faktörlerini sağlar.

2.1.3.1 Amniyotik Sıvı Oluşumu

Amniyotik sıvı hacmi 10. Haftada yaklaşık 30 ml'den 16. Haftada 200 ml'ye çıkar ve 3. trimester ortasında 800 ml'ye ulaşır. Amniyotik sıvının yüzde 98 ila 99'u su ve elektrolitlerden oluşmaktadır(23). Geri kalan %1-2 ise proteinler, karbondhidratlar, biyokimyasal maddeler ( re, ürik asit, kreatinin vb), lipitler ve fosfolipidler, enzimler, hormonlar ve pigmentlerden oluşan solid maddelerden oluşmaktadır.

Amniyotik sıvının içeriği gebelik süreci boyunca değişim göstermektedir. Embriyonik dönemde amniyotik sıvı içeriği maternal serumundan gelen su,   lomik sıvı ve amniyotik kaviteden üretilen sıvı gibi hem fetal hem de maternal faktörlerden kaynaklanır; ancak ileri gebelik haftalarında amniyotik sıvı çoğunlukla fetal idrar ve akciğer sekresyonları tarafından üretilir(23,24).

- Erken Gestasyon: Gebeliğin ilk 8 haftasında embriyoyu çevreleyen sıvı dolu iki kese vardır: ekzo  lomik boşluk ve amniyotik boşluk. Amniyotik boşluk genişledikçe   lomik boşluk yavaş yavaş küçülür ve yaklaşık 12. haftaya kadar tamamen kaybolur(25). Gelişimin bu noktasında amniyotik sıvının en önemli görevi, fetüsün engellenmeden büyümesi için yer sağlayan amniyotik kesenin genişlemesidir(22).

- Geç Gestasyon: Gebeliğin erken evrelerinde amniyotik sıvıdaki su çoğunlukla maternal serumundan elde edilmektedir. Ancak 10. haftada fetüs amniyotik keseye salgılanan idrar üretimine başlar. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında amniyotik sıvı genişledikçe, amniyotik sıvının en büyük kaynağı fetal idrar haline gelmektedir(23). Akciğer sekresyonları, gastrointestinal sekresyonlar, umbilikal kord ve plasenta yüzeyinden yapılan salgılar amniyotik sıvının bileşimine katkıda bulunur(24).

2.1.3.2. Amniyotik Sıvı Volümünün Düzenlenmesi

Amniyotik sıvının oluşum fetal idrar ve akciğer sekresyonlarından kaynaklanır; ancak denge ve homeostazis için önemli olan eliminasyon büyük ölçüde fetal yutma ve intramembranöz emilim ile gerçekleşir(23).Gebeliğin erken döneminde fetal ciltten sıvılar hidrostatik ve ozmotik kuvvetler altında serbestçe geçerler(26). Bu dönemde su ve diğer küçük molekülerin transferi amniyondan transmembranöz akım ve fetal ciltten transkutanöz akım yoluyla gerçekleşir. İlerleyen gebelik haftalarında fetal cilt, çok katlı epitele dönüşmeye başlar ve 25. haftaya kadar tamamen keratinize olur. Fetüsün derisi tamamen keratinize olduğunda, sıvıları kolayca geri ememez veya salgılayamaz(24). İlerleyen gebelik haftalarında amniyotik sıvı regülasyonunda rol oynayan 4 ana yol mevcuttur. İlk olarak gebeliğin ikinci yarısından itibaren fetal idrar amniyotik sıvının esas kaynağıdır. Miad gebelikte günde ortalama 1000 ml idrar üretimi olur. Fetal idrarın osmolitesi amniyotik sıvınıninkine benzer ve maternal ve fetal plazmadan daha hipotoniktir. Amniyotik sıvının hipotonisitesi plasental yüzeydeki fetal damarların içine doğru intramembranöz sıvı transferini sağlar. Bu transfer günde 400 ml'ye ulaşır. İntramembranöz sıvı transferi amniyotik sıvının ikinci düzenleyicisidir. Eliminasyona en büyük katkı sağlayan iki yol fetal yutma ve intramembranöz yoldur. Amniyotik sıvının 3. Düzenleyicisi solunum sistemidir. Geç gebelik döneminde akciğerden 350 ml sıvı sekresyonu olur ve bu sıvının yarısı doğrudan yutulur. Fetal yutma amniyon sıvısının emiliminin primer yoludur ve günde yutulan sıvı miktarı ortalama 500 -1000 ml'dir(23).

2.1.3.3. Amniyotik Sıvı Hacminin Değerlendirilmesi

Amniyotik sıvının hacminin değerlendirilmesi 2. ve 3 trimesterde yapılan sonogramın rutin parçasıdır. Semi-kantitatif 2 yöntemden (Amniyotik Sıvı İndeksi- En Derin Tek Sıvı Cebi) biri kullanılarak ölçülebilir:

2.1.3.3.1. En derin tek cep: Ultrason probu yere dik ve hastanın uzun eksenine paralel olarak tutulur. Ardından sagittal planda tararken en geniş vertikal sıvı cebi belirlenir ve santimetre cinsinden ölçülür. Bu cep gri skalada fetal ekstremiteler ve umbilikal kord içermez ve sıvı cebi en az 1 cm genişlikte olmalıdır(23):

- Oligohidramniyoz: En derin tek cep <2 cm
- Normal Amniyon Sıvı Hacmi: En derin tek cep ≥ 2 cm ve <8 cm
- Polihidramniyoz: En derin tek cep ≥ 8 cm

2.1.4.3.2. Amniyotik Sıvı İndeksi – ASI, Sağ ve sol bölümler için linea nigra ve üst ve alt bölümler için umblikus kullanılarak uterusun dört eşit kadrana bölünmesiyle hesaplanır. Gri skalada fetal ekstremiteleri veya umblikal kordu içermeyen genişliği en az 1 cm olan, her kadrandaki maksimum dikey amniyotik sıvı cebi ölçülür(23):

- Oligohidramniyoz: $ASI \leq 5$ cm
- Normal Amniyon Sıvı Hacmi: $ASI > 5$ cm ve <24 cm
- Polihidramniyoz: $ASI \geq 24$ cm

Normal amniyotik sıvı volümü fetoplasental sağlığın bir önemli bir göstergesidir.

Anormal Amniyon sıvı volümü, erken membran rüptürü, özellikle üriner sistem ve gastrointestinal sistemi içeren konjenital anomaliler, plasental yetmezlik dahil olmak üzere çeşitli gebelik komplikasyonlarının belirticidir. Anormal amniyon sıvı volümü nedeninden bağımsız fetal iskelet anomalisi, malprezentasyon ve postpartum atoni gelişimine sebep olarak gebelik sonuçlarını olumsuz etkiler(27,28).

2.1.4. Patofizyoloji

PPROM patogenezi tam anlamıyla aydınlatılamamış karmaşık bir süreçtir. Miadındaki membran rüptürü, membranların fizyolojik zayıflaması ile uterus kontraksiyonlarının oluşturduğu kuvvetlerinin birleşiminden ortaya çıkmakta olsa da PPRM, ayrı ayrı veya birlikte aktifleşen ve sonucunda koryoamniyotik membranların zayıflamasıyla sonuçlanan çok çeşitli patolojik mekanizmalardan kaynaklanmaktadır(29). Enfeksiyon, inflamasyon, mekanik stres, kanama gibi patolojik olaylar homeostatik süreçleri bozabilir ve EMR ile sonuçlanan bir dizi biyokimyasal değişikliği tetikleyebilir(20).

2.1.4.1. Patolojik Anatomik Yapılanma

İlerleyen gebelik haftasıyla beraber amniyotik ve koryonik membranlarda fizyolojik olarak yeniden yapılanma meydana gelmektedir. Kollajen içeriği ve tipinde, hücreler arası matrikste değişiklikler meydana gelmeye başlar. Artan hücresel apoptoz membranların yapısal olarak zayıflamasına neden olmaktadır. Bu zayıflık özellikle servikal internal os komşuluğundaki membranlarda meydana gelmektedir. PPRM'de fetal membranların en yaygın rüptüre olduğu bölge internal os komşuluğundaki bu alandır. Ayrıca bu bölgedeki amniyotik membran yapısal olarak değişerek dejenere olup bakteriyel enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Ancak tüm PPRM vakalarının bu klasik rüptür modelini takip etmediği görülmüştür.(20)

2.1.4.2. Değişen Membran Morfolojisi

Çeşitli patolojik olaylar (enfeksiyon, inflamasyon mekanik stres, kanama) hemostatik süreçleri bozarak PPRM ile sonuçlanan biyokimyasal değişikliklerin kaskatını başlatır(30).

Fetal membranların dayanıklılık ve bütünlüğü kollajenler, fibronektin ve laminin gibi hücre dışı proteinlerinden kaynaklanır. PPRM patogenezinde kompakt, fibroblast ve intermediate katmanlar içindeki kollajen ağının bozulması ve inflamasyonu rol oynar. Matriks metaloproteazlar (MMP), interstisyel kollajenleri bozarak ve özellikle tip I kollajen üzerinde kollajen yıkımını artırarak membran dayanıklılığını azaltır. Ayrıca koryoamniyotik lokal matriks metaloproteinazların artması (MMP-1, MMP-2, MMP-9) matriks metalloproteinazların membran dokusu inhibitörlerinin (TIMP, TIMP-1, TIMP-3) azalması membranların zayıflamasına neden olur(20). Membran rüptür mekanizmalarında rol oynadığı düşünülen enzimler arasında MMP-1, MMP-8, MMP-9 bulunur. Maymon ve ark. PPRM'nin (hem enfeksiyonun varlığında hem de yokluğunda) amniyotik sıvıdaki MMP-1 konsantrasyonlarındaki artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır(31). Preterm gebelikte spontan membran rüptürü, term gebeliklerden farklı olarak MMP-8'in amniyotik sıvı konsantrasyonlarının artmasıyla ilişkili olarak saptanmıştır(32).

2.1.4.3. İnflamasyon

2.1.4.3.1. Mikrobial Tutulum

34. gebelik haftasından önce PPRom meydana gelen vakaların neredeyse yarısında histolojik koryoamniyonit durumu görülmektedir(33). Epidemiyolojik kanıtlar 3 şekilde bu ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir(19):

(1) PPRom olan gebelerin amniyotik sıvısında patojen mikroorganizma bulundurma olasılığı membranları intakt olan gebelere göre daha yüksektir.

(2) PPRom olan gebelerin olmadan preterm doğum yapanlara göre histolojik koryoamniyonit insidansı daha yüksektir.

(3) Belirli alt genital yollar enfeksiyonlarına (özellikle bakteriyel vajinozis) sahip olan gebelerde PPRom sıklığı, enfekte olmayan hastalara göre artmıştır.

Ürogenital yoldan amniyotik membranlara ulaşan patojen mikroorganizmalar doğrudan fetal membran dokusunun zayıflamasına neden olan kollajenazlar ve proteazlar salgırlar(19). Ayrıca bu mikroorganizmaların çoğu fosfolipaz üretebilme kapasitesine sahiptir; bu özellik prostaglandin üretimini uyarır ve uterusun kontraksiyonların başlamasına yol açar. Mikroorganizmalar endoserviks ve/veya fetal membranlara ulaşmasıyla immün sistem cevabı olarak sitokinlerde, inflamatuvar mediyatörlerde ve MMP-TIMP oranında artış meydana gelir. Bu durum fetal membranlarda zayıflamaya yol açarak PPRom patogeneğinde rol oynar(20).

2.1.4.3.2. İnflamatuvar Mediyatörler

İnflamatuvar mediyatörler fetal membranları bütünlüğünün bozulmasına ve uterusun kontraksiyonların tetiklenmesine neden olmaktadır. İnflamatuvar mediyatörler patojen mikroorganizmalara karşı maternal immün sistem tarafından savunma amacı ile üretilirler. İnflamatuvar mediyatörler ve matriks metaloproteinazlar, elastazlar, katepsinler ve TNF'ler gibi ekstrasellüler matriks yıkımına sebep olan enzimlerin üretimi, ikinci trimesterde PPRom'den sorumlu mekanizmalarda rol oynar.(29,34) Reaktif oksijen ürünleri prostoglandinler sitokinler ve proteinazlar gibi inflamatuvar mediyatörler fetal membranların incelmeye ve apoptoz mekanizmasının aktifleşmesine sebep olurlar.(20,35) Apoptoz, hücre dışı matriksin yıkılması

sonrasında başlar. Bu nedenle apapitozun fetal membranların bozulmasının nedeni değil, sonucu olduğunu düşündürmektedir(19).

2.1.4.3.3. Mekanik Gerilme

Erken gebelik haftalarında uterin kontraksiyonları tetikleyen olaylar fetal membranların gerilmesine ve rüptürüne neden olurlar. Uterin kontraksiyonlar artan intraamniyotik basınca sebep olarak membran rüptürüne yol açabilir. Preterm uterin kontraksiyon veya polihidramniyoz fetal membranların aşırı gerilmesi, PPRM riskini arttırmaktadır(19,29). Mekanik gerilme kuvvetlerinin, fetal membranların zayıflamasına tek başına neden olmadığı, uterin kontraksiyonlar tarafından oluşturulan kuvvetin daha öncesinde hasar meydana gelmemiş bir fetal membranı rüptüre etmek için yeterli olamayacağı belirtilmektedir. Akut gerilmenin de dahil olduğu gerilme kuvvetleri, apoptoz ve MMP aktivasyonuna sebep olan birtakım genleri indükler. Böylece mekanik gerilme ile pek çok yolak aktive olarak PPRM'ye sebep olmaktadır(36).

2.1.4.4. Genetik Sebepler: Mikroorganizmalara karşı gelişen immün sistem cevabı ve inflamasyonun genetik regülasyonu PPRM gelişiminde rol oynamaktadır. Maternal MMP-2 doku inhibitörünün tek nükleotid polimorfizmi ve alfa-3 tip IV kollajen izoform öncüsü haplotipleri, daha yüksek PPRM oranıyla ilişkilidir. Genetik çeşitliliğin yanı sıra DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar da MMP1 ekspresyonunun kontrolünde ve PPRM gelişiminde rol oynamaktadır(20).

2.1.5. Etiyoloji

PPRM'un etiyolojisi çok faktörlüdür. Genital yol enfeksiyonları, antepartum kanama, servikal yetmezlik ve sigara/madde kullanımı, kısa servikal uzunluk (<25 mm), akciğer hastalığı, erken doğum öyküsü, polihidramnios ve çoğul gebelikler EMR ile ilişkilidir. Ancak, PPRM olan gebelerin çoğunda net şekilde tanımlanabilir etiyoloji bulunamamıştır(5). Bir veya daha fazla risk faktörü membran rüptürüne yol açmakla birlikte bazı durumlarda erken membran rüptürüne yol açan faktörler subakut veya kronik niteliktedir.

Tablo 1: PPRom Risk Faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ
Demografik Risk Faktörleri - <17, >35 yaş - Düşük sosyoekonomik statü - Bekar anne olmak - Düşük eğitim statüsü - Kısa gebelik intervali - Düşük vücut kitle endeksi BMI <18,5 kg/m²
Obstetrik/Jinekolojik Öyküye Bağlı Risk Faktörleri - PPRom öyküsü - Preterm eylem öyküsü - Servikal operasyon öyküsü - Uterin anomali
Mevcut Gebelikle İlgili Risk Faktörleri - Yardımcı üreme tekniği ile gebelik - Çoğul gebelik - Antepartum kanama - Fetal anomali - Amniyotik sıvı volümü anormallikleri - Maternal hastalıklar (Astım, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları) - Gebelikte abdominal cerrahi geçirmek - Psikolojik sorunlar (depresyon, planlanmamış gebelik vb.) - Sigara Alkol kullanımı ve Madde kullanımı - Anemi - Enfeksiyon - 14-28 gebelik haftaları arasında kısa servikal uzunluk (<25mm) - Kronik kortikosteroid kullanımı
Genetik Risk Faktörleri
İyatrojenik Prosedürler - Amniyosentez - CVS - Kordosentez - Serklaj - Fetal Cerrahi

2.1.5.1. PPRÖM Öyküsü

Yapılan çalışmalarda devamlı olarak PPRÖM öyküsünün güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. PPRÖM ile ilişkilendirilen erken doğum öyküsü olan gebelerin sonraki gebeliklerinde öyküsü olmayanlara kıyasla PPRÖM olma ihtimali üç kat daha yüksektir(37). PPRÖM ile ilişkilendirilen erken doğum öyküsü bulunan hastaların sonraki gebeliklerinde PPRÖM öyküsü olmayanlara göre 28 haftadan önce PPRÖM ve spontan preterm eylem riski daha yüksektir(38).

2.1.5.2. Ürogenital Yol Enfeksiyonu

Ürogenital sistem enfeksiyonu ve kolonizasyonu preterm EMR ile ilişkilidir. EMR ile ilişkilendirilen spesifik genital sistem patojenleri arasında Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis ve grup B β-hemolitik Streptokok (GBS) yer alır(39,40). Grup B β-hemolitik Streptokok servikal kolonizasyonu ve GBS bakteriürisi PPRÖM ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilir.(41)

2.1.5.3. Antepartum Kanama

Herhangi bir gebelik haftasında meydana gelen kanama PPRÖM için önemli bir risk faktörüdür. İki farklı trimesterde devam eden antepartum kanamada PPRÖM riskini 3-7 kat artırmıştır(42). Antepartum kanama farklı yollardan inflamasyonu, ekstrasellüler matriks yıkımını uyarır ve koryoamniyotik membran hasarına sebep olur.

2.1.5.4. Sigara Kullanımı

Sigara içenler arasında, sigara içmeyenlere oranla PPRÖM riski iki ile dört kat artırmıştır. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sigaranın neden olduğu oksidatif stresin, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin ve nitrik oksitin plasental üretimini artırarak inflamasyona ve membranların hasarlanmasına neden olduğu düşünölmektedir.(43)

2.1.5.5. İyatrojenik İşlemler

Kromozom analizinin klinik tıpta kullanılabilir hale gelmesinden sonra amniosentez, kromozomal anormali riski taşıyan gebelere sunulan en yaygın invaziv

prenatal tanı tekniği haline gelmiştir(44). Çeşitli çalışmalar, amniyosentez sonrası prosedürle ilgili komplikasyon oranını ve fetal kayıp oranını incelemiştir(45). Amniyosentez sonrası PPRom riski nispeten düşüktür (%1-%2). Ancak girişimsel işlemlerde risk oranı antepartum kanama, operatörün deneyimi, müdahale sayısı, uterusu giriş sayısı, işlemin süresi ve zorluğu, müdahale sırasındaki gebelik haftası ve plasentanın yerleşim yeri, servikal uzunluk, vajinal enfeksiyon varlığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir(46,47). Fetoskopi ve fetoskopik cerrahi müdahaleler amniyosentez kadar yaygın kullanılmasa da iatrojenik PPRom'a neden olur. Fetoskopi sonrası PPRom riski, fetal membranların hasarının derecesiyle ilişkilidir: fetoskopik kılıf ne kadar küçükse, PPRom riski o kadar düşüktür(18,48).

2.1.6. Tanı

PPROM tanısı çoğu vakada klasik giysileri ıslatan vajinadan aniden gelen berrak veya soluk sarı su gelişi öyküsü ve karakteristik fizik muayene bulguları ile konulmaktadır. Servikal ostan amniyotik sıvının sızması ve posterior fornikte birikmesinin doğrudan veya valsalva manevraları ile gözlemlenmesi PPRom için tanısaldır.

Aktif doğum sürecinde olmayan hastalar için, serviks ve vajina değerlendirilmesi steril spekulum kullanılarak yapılmalıdır. Steril spekulum muayenesi, servisit ve kord veya fetal ekstremitelerin prolapsusu açısından inceleme, servikal dilatasyon ve silinmeyi değerlendirme ve uygun şekilde kültür alma fırsatı sağlamaktadır(15). Hasta aktif doğum eyleminde görünmüyorsa dijital muayeneden kaçınılmalıdır çünkü dijital muayene intrauterin enfeksiyon riskini arttırmakta ve latent dönemin kısalmasına sebep olmaktadır(49,50). Tanıya yardımcı ek olarak fern, nitrazin, PAMG-1, IGFB-1 testleri yapılabilmektedir.

2.1.6.1. Fern Testi:

Amniyon sıvısı mikroskop altında eğrelti otu görünümü oluşturur.

Posterior vajinal forniksten steril bir şekilde alınan sıvı örneği lam üzerine sürülür ve en az 10 dk kurutulur. Daha sonra mikroskop altında değerlendirilir. Amniyon sıvısı yüksek tuz ve protein içeriği nedeniyle kristalleşerek narin bir eğrelti otu görünümü oluştururken kurumuş mukus daha kalın ve geniş dallanma

göstermektedir. Östrojenik servikal mukus veya mikroskop lamı üzerindeki parmak izleri yanlış pozitifliğe neden olabilir. Ayrıca yetersiz amniyon sıvısı, vajinal akıntı veya kan kontaminasyonu nedeniyle yanlış negatifliğe sebep olabilir.

2.1.6.2. Nitrazin Testi:

Nitrazin kağıtları vajinal pH ölçümü için kullanılır. Normal vajinal pH 4.4 ile 6 arasındayken amniyon sıvısınınki 8 civarındadır(51). Amniyon sıvısı geliş aralıklı olduğunda veya amniyotik sıvı diğer vajinal sıvılarla seyreltildiğinde yanlış negatif test sonuçları ortaya çıkabilir. Yanlış pozitif sonuçlar vajinada kan, semen veya sabun gibi alkali sıvıların varlığına bağlı olabilir. Ayrıca Proteus türleri ile idrara yolları enfeksiyonu durumunda idrarın pH'ı 8'e kadar yükselebilir ve yanlış pozitifliğe neden olabilir.

2.1.6.3. Plasental Alfa Makroglobulin-1(AmniSure®, PAMG-1

immunoassay, Amnisure ROM test, N-Dia, New York, NY, USA)

PAMG-1 PPRM tanısı için kullanılan, desidua tarafından sentezlenen 34-kDa plasental glikoproteindir. Bu glikoprotein, amniyotik sıvıda bol miktarda (2000–25.000 ng/mL) ayrıca fetal membranlar intakt ise maternal kanda (5–25 ng/mL) ve servikal vajinal sekresyonlarda (0,005–0,2 ng/mL) daha düşük konsantrasyonlarda saptanır(52). Vajinal sıvıdaki PAMG-1 proteini immün kromatografik test kullanılarak hızlı bir şekilde tespit edilmektedir. Test vajinal semen, idrar, vajinal enfeksiyon ve kandan etkilenmez. Kolay, hızlı, non invaziv bir testtir. Vajinaya bir dakika süreyle steril bir çubuk yerleştirilir, ardından çubuk bir dakika süreyle solvent içeren bir şişeye yerleştirilir, şişeye bir AmniSure test şeridi batırılır. Test sonucu, sonraki 5 ila 10 dakika içinde bir veya iki çizginin ortaya çıkmasıyla ortaya çıkar. Bir görünür çizgi amniyotik sıvı için negatif sonuç, iki görünür çizgi pozitif ve görünür çizgilerin olmaması geçersiz sonuç anlamına gelmektedir. Testin duyarlılığı %94,4 ile 98,9 arasında özgüllüğü ise %87,5 ile %100 arasında saptanmıştır(53,54).

2.1.6.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1(IGFBP-1-İnsulin Like Growth Faktor Binding Protein-1)

IGFBP-1 plasental protein 12 olarak da adlandırılmaktadır. Plasental hücreler ve desiduadan sentezlenmektedir. Amniyon sıvısında diğer vücut sıvılarına oranla çok yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Vajinal sekresyonlarda IGFBP-1'i saptamak için immünokromatografi ölçüm çubuğu yöntemi kullanılmaktadır. Pozitif test, ölçüm çubuğu üzerinde iki mavi çizginin varlığıyla gösterilir. Test, vajinal enfeksiyondan, idrardan, seminal sıvıdan veya az miktarda kandan etkilenmemektedir. Testte duyarlılık %95 ile %100 arasında değişir, özgüllük %93 ile %98 arasında değişir ve pozitif prediktif değer yaklaşık %98dir(53,55).

2.1.6.5. Plasental Protein-12 (IGFBP-1) & Alfa-Fetoprotein(AFP)- actim prom

PPROM tanısına yönelik bir kombinasyon poliklonal antikor testidir ve amniyotik sıvıda bulunan iki proteini PP12 (IGFBP-1)ve alfa-fetoprotein (AFP) tespit etmektedir. Test çubuğunun vajinaya 15 saniye süreyle yerleştirilmesi, çubuğun bir seyrelticiye yerleştirilmesi ve seyrelticiye proteinler mevcutsa çizgi oluşturan bir şerit yerleştirilmesiyle yapılmaktadır. Test az miktardaki kandan etkilenmemektedir.

2.1.6.6. Fetal Fibronektin

Spekulum muayenesinde posterior fornixten 10 saniye boyunca örnek alınır alınan örnek test için laboratuvara gönderilir. 50 ng/ml ve üzeri pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir. Fetal fibronektin testi duyarlıdır ancak EMR için özgül değildir. Negatif test sonucu yüksek doğrulukla PPRM'yi dışlarken pozitif test PPRM için tanısal değildir. Bu nedenle PPRM tanısında kullanılması önerilmez(56).

2.1.6.7. Transabdominal Boyanın Amniyoinfüzyonu (Tampon Testi)

Transabdominal yolla amniyotik sıvıya indigo karmin, evans mavisi, floresein boylarından birisinin infüzyonu ile yapılan invaziv bir yöntemdir. Testte 9 ml steril salin içerisinde 1 ml indigo karmin boyası verilerek, bu boya amniyon sıvısına enjekte edilmektedir. Öncesinde vajene yerleştirilen tampon 30 dk sonra çıkarılıp

mavi leke açısından değerlendirilir. Bazı vakalarda maternal idrarının da maviye boyanacağı ve amniyotik sıvı ile karıştırılmaması gerektiği unutulmamalıdır. Testi pozitif olan hastaların latensi sürelerinin kısaldığı ve vakaların %78'inde histolojik akut koryoamniyonit ve funisit olduğu saptanmıştır(57). Bazı mikrobiyal renklendirilmiş solüsyonların fetüs tarafından yutulması fetal gelişim üzerinde olası olumsuz etkiye yol açabilmektedir. Metilen mavisinin kullanımı fetal methemoglobinemi, hiperbilirubinemi ve hemolitik anemi riski nedeniyle kontrendikedir(58). Günümüzde bu invazif testin yerini artık yukarıda anlatılan ticari noninvaziv testler almıştır.

2.1.6.8. Diğer Testler

Fetal fibronektin, prolaktin, human koryonik gonadotropin (hCG) ve diğer belirteçler açısından servikovajinal sekresyonların değerlendirilmesi EMR tanısına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bu testler genellikle daha önce anlatılan invaziv testlerden, çünkü pozitif bir test sonucu bazı durumlarda membran rüptürü dışında desidual bozulmayı yansıtabilir ve negatif bir test sonucu tanıyı kesin olarak dışlayamaz(16). Vajinal sıvıdaki üre, kreatinin, prolaktin ve β -hCG beta alt biriminin erken preterm membran rüptürü tanısında kullanılabilir. Prolaktin ve β -hCG, EMR'yi tespit etmede üre ve kreatininden daha fazla tanısal değere sahiptir ve şüpheli vakalarda kullanılabilir(59). Pratik olarak biyokimyasal belirteçlerin kullanıldığı yardımcı testler nadiren gereklidir ve bu testler rutin klinik değerlendirmenin yerini almamalıdır(16).

2.1.7. Pprom Komplikasyonları

2.1.7.1. Maternal Komplikasyonlar

PPROM gebelerde maternal morbidite ve mortaliteyi etkileyen sepsis, koryoamniyonit, postpartum endometrit gibi ağır komplikasyonlara sebep olur. PPRM sonrası en sık görülen maternal komplikasyon koryoamniyonittir. Membran rüptürünün süresi arttıkça ve PPRM tarihindeki gebelik haftası küçüldükçe koryoamniyonit riski bariz artmaktadır(60). Klinik olarak koryoamniyonit ateşe aşağıdakilerden maddelerden en az birinin eşlik etmesi ile tanı konulmaktadır(61):

- Lökositoz (> 15.000 hücre / mm^3)
- Maternal (> 100 atım / dakika) ve/veya fetal taşikardi (fetal kalp atımı trasesi baseline > 160 atım / dakika)
- Uterin hassasiyet
- Kötü kokulu vajinal akıntı

Koryoamniyonit, EMR olup ekspektan olarak takip ve tedavi edilen terme yakın EMR olan gebelerin ortalama %24'ünü ve ikinci trimesterde EMR olan gebelerin ortalama %51'ini etkiler(62). Postpartum endometrit PPRM olan gebeliklerin %2 ile %13'ünde görülür(63). PPRM'ye bağlı özellikle 23 hafta öncesinde EMR olan gebeliklerde sık olmamakla birlikte rest plasentaya bağlı uterin küretaj ihtiyacı, sepsis, postpartum kanama ve maternal ölüm gerçekleşebilmektedir(10).

2.1.7.2. Fetal Komplikasyonlar

EMR sonrası fetusu en çok etkileyen komplikasyonlar öncelikle intrauterin enfeksiyon, oligohidroamniyoz ve plasenta dekolmanı ile ilgili olarak ortaya çıkar. Plasenta dekolmanı EMR'ye sebep olabilir ya da membran rüptürü sonrasında gelişebilir. Dekolman insidansı PPRM olan gebeliklerin %4 ile %12'si arasında meydana gelir. EMR sonrası meydana gelen oligohidramniyozdan kaynaklanan umbilikal kord basısı ile uyumlu fetal kalp hızı patenleri görülür. Preterm EMR olan gebelerde fetal malprezentasyon ve buna eşlik eden kord prolapsusu sıklıkla meydana gelir(16). Ekspektan yaklaşımla takip ve tedavi edilen EMR vakalarının %1-%2'sinde intrauterin fetal ölümün meydana gelmektedir(64). 24. gebelik haftasından önce su gelişi olan gebeliklerde bildirilen fetal ölüm insidansı yaklaşık olarak %30 olarak raporlanmıştır(14,16,65).

2.1.7.3. Neonatal Komplikasyonlar

Doğumdaki gebelik haftası, EMR sonrası neonatal komplikasyonların sıklığı ve ciddiyetinin en önemli göstergesidir. 24 hafta ve daha küçük gebelik haftalarında konservatif tedavi sonrasında neonatal ortalama sağ kalım %44'tür ancak sağkalım esas olarak membran rüptürünün gerçekleştiği gebelik haftasına göre değişmektedir. Neonatal sağ kalım oranları 22. Gebelik haftasından önce meydana gelen PPRM

için %14, 22^o-23⁶ hafta arasında olan gebelikler için %58 olarak saptanmıştır(10). 24 ve daha küçük gebelik haftalarında PPROM olan gebelerde ölü doğum oranları yüksek saptanmıştır. PPROM sonrası preterm doğan yenidoğanlarda yenidoğan sarılığı, pnömoni, respiratuvar distress sendromu (RDS), anemi, sepsis, intraventriküler kanama (İVK) ve nekrozitan enterokolit (NEK) gibi kısa dönem morbiditeler ve bronkopulmoner displazi (BPD), nörogelişimsel gerilik gibi uzun dönem morbiditeler yaygın olarak görülmektedir. Ölü doğum insidansı %23-%53 arasında görülürken, yenidoğan morbiditeleri arasında respiratuvar distress sendromu %66 oranında, sepsis %19, 3. ve 4. derece intraventriküler kanama %5, ve nekrotizan enterokolit %4 oranında görülmektedir. Uzun oligohidramniyoz sonrası doğan fetüslerde restriksiyon deformiteleri ortaya çıkabilmektedir(10). Aşırı preterm doğan bebekler arasında birincil ölüm nedeni fetusların ekstrauterin hayatta kalmasına yetecek kadar gelişip olgunlaşamamasıdır. Diğer en yaygın ölüm nedeni pulmoner sebeplerdir(66). Genel olarak, taburcu olana kadar hayatta kalan aşırı preterm doğan bebeklerin %39'u ciddi morbidite olmadan taburcu olurlar. Hayatta kalan bebekler arasındaki morbiditenin en önemli nedeni BPD'dir(67). Hastaneden BPD, beyin hasarı ve ROP gibi komorbiditeler olmadan taburcu olmak 5 yıllık sağ kalım ve morbitessiz sağ kalım en önemli bir göstergesidir(68).

2.1.7.3.1. Prematür Anemisi

Doğumdan sonra eritropoez intrauterin hayata göre belirgin şekilde azalır. Bu azalmanın birincil nedeni, kapanan duktus arteriozusun kapanarak doku oksijenlenmesini artırması ve eritropoietin (EPO) üretimini azaltmasıdır.(69) Preterm bebeklerin doğumda hemoglobin (Hgb) değerleri, term doğan bebeklere göre daha düşüktür ve doğum sonrası bu düşüş, term doğan bebeklerde görülen fizyolojik anemiye göre daha erken ve belirgin olarak görülür. İatrojenik flebotomi, eritrosit ömrünün kısalması ve demir depolarının hızla tükenmesi yenidoğanın anemisini derinleştirir. Bu süreçlerin tamamının neden olduğu anemi prematüre anemisi olarak adlandırılır(70,71). Prematüre anemisine sebep olan mekanizmalar:

- **Bozulmuş eritropoietin üretimi:** EPO, hipoksiye yanıt olarak fetal karaciğer ve böbreğin kortikal interstisyel hücreleri tarafından üretilir. Üretimi, transkripsiyon faktörü hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) tarafından

düzenlenir. İşlevi eritrosit üretimini düzenlemektir. EPO plasentayı geçemez. Gebelik yaşı arttıkça EPO üretimi artar bu nedenle ne kadar küçük haftada doğum gerçekleşirse prematüre anemisi ile karşılaşılma ihtimali o kadar artar. (72–75)

- **İatrojenik kan kaybı:** Kan testleri için yapılan flebotomi, prematüre anemisine katkıda bulunur. Flebotomiden kaybedilen kan miktarı ile prematüre yenidoğanlara yapılan transfüzyon sayısı arasında doğru orantı vardır(76). Kan kaybının miktarı gebelik haftasının azalmasıyla ve eşlik eden ciddi hastalık ile artar. Çünkü ciddi hastalığı olan aşırı prematüre yenidoğanlarda, daha sık laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (77).

- **Hızlı büyüme yetersiz yanıt:** Büyümenin hızlı olduğu yenidoğanın ilk aylarında büyüme ile orantılı olarak kan hacminde artış olur. Ancak preterm bebeklerde büyüme hızına karşılık kemik iliğinden eritrosit cevabının yeterli olmaması nedeniyle anemi derinleşir(78).

- **Azalmış eritrosit yaşam süresi:** Yenidoğan döneminde eritrosit ömrü 60-80 gün arasındadır, ancak aşırı preterm doğan bebeklerde 45-50 gün aralığına düşer(79). Yenidoğanda oksidatif hasara karşı artan duyarlılık, eritrosit ömrünün kısalmasına katkıda bulunur(80) Azalan eritrosit ömrü aneminin artmasına katkıda bulunur.

Prematüre anemi tanısı aşağıdaki klinik bulgular varlığında düşünülür (81)

- Yetersiz kilo artışı
- Sebebi başa türlü açıklanamayan taşikardi
- Başka sebebe bağlanamayan solunum desteği ihtiyacında artış
- Apne ve/veya bradikardi ataklarında artış

Prematüre anemisinin yönetiminde anemi belirtilerini yakından izlenmesi, yeterli beslenme, demir takviyesi, flebotomiden kaynaklı kan kaybını sınırlamak gerekir. Uygun endikasyonlarda eritropoez uyarıcı moleküllerin kullanımı ve kan ürünü transfüzyonu yapılır

2.1.7.3.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Hyalin membran hastalığı olarak da bilinen RDS PPRM sonrası yenidoğanlarda en sık görülen ciddi komplikasyondur. RDS, doğumdan hemen sonra ortaya çıkmakta ve gebelik haftasına bağlı olarak aşırı prematür bebeklerin %86-

%95'ini etkiler(6). EMR yaşam sınırında meydana geldiğinde fetal akciğer gelişimi ve büyümesi özellikle olumsuz etkilenebilir(82,83). Pulmoner olgunlaşmanın psödoglandüler veya kanaliküler aşamasında membran rüptürü gerçekleştiğinde, trakeobronşiyal kollaps ve/veya trakeobronşiyal sıvıda intrinsik faktörlerin kaybı olduğunda terminal bronşiyollerin ve alveollerin gelişmemesi ve sonuçta akciğer gelişiminde yetersizlik olur(84–86). Olgunlaşmamış olan prematüre akciğerdeki sürfaktan eksikliği RDS'nin esas nedenidir. RDS aşırı preterm yenidoğanlar arasında önde gelen mortalite nedenlerinden birisidir. RDS'nin tedavisinde pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisi ve sürfaktan uygulaması yapılır(87). RDS'li bebeklerde uzun dönemde BPD gelişmektedir(16,66).

Aşırı preterm bebeklerde RDS tedavisinde ilk olarak entübasyon ve sürfaktan yerine CPAP uygulamanın uzun dönem solunum morbiditesini azaltmak için daha iyi bir uygulama olduğu saptanmıştır(88).

2.1.7.3.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Yenidoğanlarda mekanik ventilatör gerektiren durumlarda barotravma ve oksijen hasarı kaynaklı akciğer gelişiminin bozulması ve/veya akciğer hasarı ile karakterize kronik akciğer hastalığıdır(89). En sık aşırı preterm doğup uzun süre solunum desteği alan bebeklerde görülür(90,91). Prematürite, mekanik ventilasyon uygulaması, oksijen tedavisi ve enfeksiyon BPD gelişiminde rol oynayan esas risk faktörleridir. Klinik olarak BPD, radyografik parankimal akciğer hastalığı olan prematüre bir yenidoğanda 32 gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde doğumdan sonraki 28. günde veya 32. Gebelik haftasından önce doğan bebeklerde postmenstürel 36. haftada/taburculukta (hangisi daha önce ise) devam eden oksijen ve/veya solunum desteği ihtiyacı olarak tanımlanır(92,93). Bu bebekler nörolojik gelişimde gerilik ve yenidoğan döneminde tekrarlayan hastane yatışları ve ilerleyen yaşlarda akciğer hastalığı açısından yüksek risk altındadırlar. Bununla birlikte, BPD ile takip edilen birçok bebekte semptomlar zamanla iyileşir(66). BPD'yi önlemeye yönelik farmakolojik tedaviler arasında kafein, intramusküler A vitamini uygulaması ve kortikosteroidler yer almaktadır(94,95). Kafein ve A vitamini kullanımının güvenli olduğu gösterilmiş ancak kortikosteroidlerin, özellikle deksametazonun merkezi sinir sistemi üzerindeki

olumsuz etkilerine ilişkin kaygı nedeniyle kullanımını sınırlamıştır(96). İnhal kortikosteroidler sistemik uygulamaya alternatif olarak kullanılabilir(97)

2.1.7.3.4. Patent Duktus Arteriozis (PDA)

Duktus arteriozis, sistemik oksijenizasyonu sağlamak için fetal pulmoner arteri aorta bağlayarak kalp debisini akciğerlerden plasentaya yönlendiren küçük bir damardır(98). Doğumdan hemen sonra daralarak oblitere olur, kalan kısmına ligamentum arteriyozum adı verilir. Duktus arteriyozusun kapanmasındaki başarısızlık, doğumdan sonra soldan sağa şant oluşmasına neden olabilecek patent duktus arteriyozusa (PDA) yol açar. PDA, aşırı preterm doğan bebeklerde yaygın görülmektedir. 22-28 haftalık doğan bebeklerin %32-60'ında görülür(67). PDA ile BPD, İVK, ölüm gibi ciddi neonatal sonuçlar arasında bağlantı olduğu saptanmıştır(99,100). Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın tanı kriterleri hala net olarak ortaya konulamamış olup tanı karakteristik klinik bulgular (üfürüm, geniş nabız basıncı, pulmoner konjesyon belirtileri) ve ekokardiyografi konulmaktadır(101). Yenidoğanda dolaşım adaptasyonu PDA'nın kapanmasına bağlıdır. Preterm doğan bebeklerde olgunlaşmamış yapılar ve PDA kapanmasına sebep mekanizmalara verilen azalmış yanıt nedeniyle PDA kapanması gerçekleşmez(98). PDA gereklilik halinde indometazin, ibuprofen, parasetamol gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİDs) kullanılarak medikal tedaviyle veya cerrahi olarak kapatılır(98,102). PDA ilişkili olumsuz sonuçlar arasında fazla pulmoner dolaşımın etkisi ile oluşan pulmoner hipertansiyon ve ödem, bronkopulmoner displazi ve pulmoner kanamadır. PDA'dan kaynaklanan yetersiz sistemik dolaşım hipotansiyona, barsak kanlanmasını bozarak intestinal perforasyona, NEK'e, İVK'ya ve akut böbrek hasarına zemin hazırlar(98,103).

2.1.7.3.5. Prematüre retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi, preterm doğan bebeklerin vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinasında meydana gelen vasküler proliferatif bir hastalıktır. Aşırıpreterm doğan bebeklerde görme kaybının önde gelen sebebidir(104). Prematüre retinopatisi, 28. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde %3 kadar görülür ve 26. haftadan önce doğanların %8'inde ciddi görme bozukluğuna neden

olur(105). Patogenezinde aşırı oksijen tedavisinin neden olduğu vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) baskılanması ve retinal vasküler büyümenin gecikmesi rol oynar(104,106,107). Ciddi ROP geliştiğinde tedavi seçenekleri arasında kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon ve VEGF'yi inhibe eden bevacizumab ranibizumab, aflibercep gibi ajanların intravitreal uygulaması yer almaktadır(108–112).

2.1.7.3.6. İntraventriküler Kanama (İVK)

İntraventriküler ve periventriküler kanama, aşırı preterm bebeklerde sık görülen ve nörolojik sekellere sebep olan önemli bir komplikasyondur(113). Germinal matriks (GM) fetal beyinde 8-36. gestasyonel haftalarda var olan, yoğun vasküler yapıli ventriküllerin hemen altında Foramen Monro seviyesine ulaşan, spesifik nöron ve glia hücrelerinin üretildiği jelatinöz yapıda bir katmandır(114,115). Germinal matriks, intrauterin dönemde 15. haftadan sonra hızla genişlemeye başlayarak 23-26. haftalarda maksimum büyüklüğe ulaşır ve 36. haftada hemen hemen tümüyle geriler(114,115). İVK'nin patogenezi çok faktörlüdür. Beyin kan akışında meydana gelen dalgalanmalar ve germinal matriksin immatür damar yapısı kanamaya neden olur. Ek trombosit veya koagülasyon bozuklukları varsa, homeostaz mekanizmaları bozulur ve bu da kanamayı şiddetlendirir. Vajinal doğum, şiddetli RDS, hipoksi, hiperkapni, PDA ve enfeksiyon öncelikle serebral kan akışındaki dalgalanmaları arttırarak İVK gelişimine neden olurlar(116). İVK geçirenlerin %50-%75'inde serebral palsi, zeka geriliği, hidrocefali, epilepsi, görme kusurları ve nörogelişimsel bozukluk gibi uzun dönem komplikasyonlar gelişir(117,118).

Germinal matriks ve intraventriküler kanamanın en önemli risk faktörü prematüritedir. Bu sebeple engellenenin en etkili yolu prematüritenin önlenmesidir(67). Bununla birlikte antenatal glukokortikoid uygulaması İVK'yı önlemede en etkili müdahalelerden birisidir. İVK gelişimi için en riskli dönem ilk 72 saattir özellikle aşırı preterm yenidoğanlarda hipotermi, hipoksi ve hiperoksi, hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınılmalıdır(119–121).

2.1.7.3.7. Nekrozitan Enterokolit(NEK)

Nekrotizan enterokolit bağırsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit eden acil gastrointestinal bir patolojidir. NEK, aşırı preterm doğanların 10'da 1'ini etkiler(67). NEK'ten kaynaklı yenidoğan ölüm oranı yüksektir, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler için %30-40 oranında mortaliteye sebep olur(122).Etiyopatogenezi net olarak ortaya konulmamakla beraber NEK gelişen olguların %90 oranında prematüre olması temel etiyolojinin intestinal immatürite olduğunu düşündürür ancak genetik faktörler, barsak kanlanması bozulması ve mikrobial disbiyozis gibi pek çok faktör ile immun yanıtın aşırı tetiklemesi sonucu intestinal hasar ve nekroz meydana gelir(123,124). NEK 26. Gebelik haftasından küçük bebeklerde ortalama 23. günde, daha büyük prematüre bebeklerde ortalama 11. günde ve term bebeklerde ortalama 7-12. günde meydana gelir(125).NEK'in klinik tanısı distansiyon, kusma, gastrointestinal kanama gibi karakteristik klinik özelliklerin varlığı ve abdominal grafide pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz saptanması ile konulur(124). NEK özellikle de cerrahi müdahale gereken bebeklerde büyüme-gelişme geriliği, kısa bağırsak sendromu ve nörogelişimsel bozukluk gibi uzun vadeli komplikasyonlara neden olur(126).

2.1.7.3.8. Neonatal Sepsis

Preterm doğumlarda neonatal morbidite ve mortalitenin ana nedenleri sepsis ve enfeksiyöz komplikasyonlardır. Ayrıca PPRM, düşük doğum ağırlığı, koryoamniyonit, intrapartum hipoksi ve maternal GBS enfeksiyonu bu riski arttırır(127). PPRM sonrası preterm doğumda yenidoğan sepsisi membran rüptürü olmaksızın gerçekleşen preterm doğumlara göre iki kat daha fazla görülür(128). Yenidoğan enfeksiyonu, neonatal pnömoni, bakteriyel sepsis, menenjit ve geç başlangıçlı fungal enfeksiyon olarak ortaya çıkabilir. Aşırı preterm doğan bebeklerde serebral palsy, periventriküler lökomalazi, nörogelişimsel bozukluk ve neonatal ölüm koryoamniyonit ile ilişkili bulunmuştur(61,129). Ayrıca, artan amniyotik sıvı sitokinleri ve fetal sistemik inflamasyon, PPRM'de, periventriküler lökomalazi ve serebral palsy ile ilişkilendirilmiştir(130).

2.1.7.3.9. Pulmoner Hipoplazi

Akciğerin normal gelişimi embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar olmak üzere 5 aşamada gerçekleşir. Psödoglandüler fazda segmental bronşlar bölünerek intrasegmental bronş ağacını oluşturur. Kanaliküler fazda terminal bronşiyollerin ve tip II pnömositlerin farklılaşması gerçekleşir(131,132). Pulmoner hipoplazi 2. Trimersterde gelişen oligohidroamniyoz nedeniyle gelişen ciddi bir komplikasyondur. Kanalliküler fazdaki akciğer gelişimde terminal bronşiol ve alveoler gelişiminin olmamasından veya az gelişmesinden kaynaklanır(84). Yenidoğanda, solunum sıkıntısı ile küçük göğüs çevresi, pulmoner hipertansiyon gibi klinik bulguların mevcut olması durumunda akla pulmoner hipoplazi gelmelidir(84,133). 16 ila 26 gebelik haftaları arasında EMR meydana gelen fetusların ortalama %5,9'unda pulmoner hipoplazi görülmektedir. 24 ila 26. gebelik haftasından sonra EMR gelişen gebeliklerde ekstrauterin yaşama izin verecek yeterli alveoler gelişim olur bu nedenle ölümcül pulmoner hipoplazi nadirdir(132–134).

2.1.7.3.10. Diğer Komplikasyonlar

Preterm yenidoğanlar hipoglisemi, hiperglisemi, hipoklasemi gibi metabolik anomaliler, hipotermi, hipoksik ensefalopati, neonatal sarılık ve beslenme bozuklukları açısından risk altındadırlar. Prematüre bebeklerde yenidoğan sarılığı riski yüksektir ancak fototerapi ve kan değişimi gibi etkili yönetim stratejileri kernikterus riskini %4 veya daha düşük bir seviyede tutar. Aşırı erken doğmuş bebeklerde yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalan tüm yenidoğanlarda olduğu gibi kalıcı sağırılık sıklığı artar. Kernikterustan etkilenen bebeklerde bu oran yüksektir, %12 olarak raporlanmıştır(105).

Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemelere bağlı olarak prematüre bebeklerin mortalitesi giderek azalmakta ancak ciddi nörogelişimsel sekeller devam etmektedir. En riskli grup çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerdir. Bu bebeklerin %10-15'inde kalıcı motor sekeller %25-50'sinde bilişsel ve davranışsal bozukluklar görülmektedir(135). Özellikle 26 haftada önce PPRM olan aşırı erken preterm bebeklerde membran rüptürünü takiben ortaya çıkan fetal iskelet deformiteleri, Potter sendromuna benzer anormal yüz hatlarını (düşük kulak, hipertelorizm, retrognati,

basık burun), anormal uzuv pozisyonları ve düzleşmiş el ve ayakları içerir. Fetal ölüm ise konservatif yönetilen PPRM vakalarının %1-%2'sinde meydana gelir(64).

2.1.8. PPRM Yönetimi ve Tedavisi

Term ve preterm EMR'li gebelerin değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik optimal yaklaşım konusunda hala net olarak karar verilememiştir. Fetal iyilik halinin kötü olması, kord prolapsusu, koryoamniyonit ve plasenta dekolmanı doğum için kesin endikasyonlardır. Aksi takdirde, doğum veya konservatif yönetim dikkate alındığında yönetimi etkileyen en önemli faktör gebelik haftasıdır. Gebelik yaşının doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve anne, fetal ve neonatal risklerin bilinmesi, EMR'li hastaların uygun değerlendirilmesi, danışmanlığı ve bakımı için şarttır(15).

PPRM olan gebeliklerin yönetimi, çeşitli faktörlerin dikkate alınmasına dayanmaktadır:

- Gebelik haftası
- Maternal/fetal enfeksiyonun varlığı veya yokluğu
- Doğum eyleminin varlığı veya yokluğu
- Fetal prezentasyon
- Fetal iyilik hali
- Gebelik haftasına göre fetal akciğer maturasyonu
- Servikal muayene
- Uygun düzeyde yenidoğan bakımının mevcut olması

Fetal iyilik hali bozulmamışsa veya intrauterin enfeksiyon gibi gebeliğin devam etmesine engel bir durum bulunmayan hastalarda, ekspektan yönetimin maternal ve fetal açıdan daha yararlı olduğu düşünülmektedir. 34 0/7 gebelik haftasından önce PPRM olan hastalar, eğer maternal veya fetal nedenlerle acil doğum planlanması yapılmıyorsa bekleme ve izleme yöntemi ile tedavi edilmelidir(15). Preterm EMR'nin beklenen yönetimi genellikle hastaneye yatış ve enfeksiyon, plasenta dekolmanı, umbilikal kord basısı, fetal iyilik ve doğum açısından periyodik değerlendirmeden oluşur. Değerlendirmenin optimal sıklığı konusunda bir fikir birliği olmamakla birlikte fetal büyümenin periyodik ultrasonografik takibi ve fetal kalp hızı değerlendirilmesi gereklidir. Preterm gebelikte intraamniyotik enfeksiyonun hızlı tanısı, yüksek oranda şüphe gerektirir çünkü erken belirti ve

semptomlar belirsiz olabilir. Ateş, karın ağrısı veya fundal hassasiyet, maternal veya fetal taşikardi gibi klinik semptomlar intrauterin enfeksiyon tanısı için kullanılır. PPRM yönetimi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(15):

Tablo 2: EMR yönetimi

GEBELİK HAFTASI	YÖNETİM
Term Gebelik (37+0 ve üzeri)	• GBS profilaksisi • İntraamniyotik enfeksiyonu varsa tedavisi • Doğum planlanması (endikasyona göre indüksiyon veya sezaryen)
Geç Preterm (34 0/7–36 6/7 gebelik haftası)	• Bekleme yönetimi veya doğum planlama (uygun endikasyona göre indüksiyon veya sezaryen) • Daha önce steroid verilmemişse, tek kür kortikosteroid (Doğuma 24 saatten fazla 7 günden az varsa ve koryoamniyonit bulgusu yoksa) • GBS taraması ve profilaksi • İntraamniyotik enfeksiyon varsa tedavi ve doğum planlama
Preterm (24 0/7–33 6/7 gebelik haftası)	• Bekleme yönetimi • Kontrendikasyon yoksa latensi uzatmak için antibiyoterapi • Tek kür kortikosteroid, hatırlatma dozu yapılabilir. (Lehine veya aleyhine yeterli kanıt yok) • İntraamniyotik enfeksiyonu varsa tedavi ve doğuma planlama • GBS taraması ve profilaksi • <32 0/7 haftası gebeliklerde doğumdan önce nöroproteksiyon için magnezyum sülfat (kontrendikasyon yoksa)
Yaşam Sınırında (23-24 haftadan küçük gebelik haftası)	• Hasta danışmanlığı • Bekleme yönetimi veya doğumun indüksiyonu • Antibiyotikler gebeliğin 20 0/7 haftası gibi erken bir dönemde düşünülebilir • Viabilite öncesi GBS profilaksisi önerilmemektedir. • Viabilite öncesi kortikosteroidler önerilmemektedir • Viabilite öncesi tokoliz önerilmemektedir • Viabilite öncesi nöroproteksiyon için magnezyum sülfat önerilmemektedir.

2.1.8.1. Antibiyoterapi

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması latens süresini uzatır, anne ve yenidoğan enfeksiyonlarını azaltır ve gebelik yaşına bağlı morbiditeyi azaltır. 34 0/7 gebelik haftasından küçük EMR'li hastalarda intravenöz ampisilin ve eritromisin kombinasyonu ve ardından oral amoksisilin ve eritromisin kombinasyonu ile 7 günlük antibiyotik tedavisi önerilmektedir. 48 saat boyunca intravenöz ampisilin ve eritromisin ve takiben oral amoksisilin eritromisin antibiyotik rejimi kullanılır(136). Eritromisinin bulunmadığı veya tolere edilemediği durumlarda eritromisinin kullanımını azitromisin (tek doz 1 g oral azitromisin) ile değiştirilir. Preterm PROM'lu hastalar GBS açısından taranmalıdır. Preterm EMR'li gebelere, dikey bulaşı önlemek için geçmiş antibiyotik tedavilerine bakılmaksızın GBS profilaksisi verilmelidir. PPRM tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir(137):

Tablo 3: PPRM Antibiyotik Rejimi

Penisilin alerjisi yok:	6 saatte bir Ampisilin 2g IV 48 saat 6 saatte bir Eritromisin IV 250 mg 48 saat + 8 saatte bir Amoksisilin 250 mg PO 5 gün 8 saatte bir Eritromisin 333 mg PO 5 gün
Hafif Penisilin alerjisi:	8 saatte bir Sefazolin 1g IV 48 saat 6 saatte bir Eritromisin IV 250 mg 48 saat + 6 saatte bir Sefalekssin 500 mg PO 5 gün 8 saatte bir Eritromisin 333 mg PO 5 gün
Şiddetli Penisilin alerjisi:	8 saatte bir Klindamisin 900 mg IV 8 saatte bir Gentamisin 5 mg/kg IV 48 saat 6 saatte bir Eritromisin IV 250 mg 48 saat + 8 saatte bir Klindamisin 300 mg PO 5 gün 8 saatte bir Eritromisin 333 mg PO 5 gün

2.1.8.2. Antenatal Kortikosteroid Uygulaması

Preterm EMR sonrasında antenatal kortikosteroidlerin kullanımı neonatal mortaliteyi, RDS, İVK ve NEK'i azaltır. Antenatal kortikosteroidler gebelik haftasından bağımsız maternal veya neonatal enfeksiyon riskinde artışa sebep olmaz(15). 23-34. gebelik haftası arasında 7 gün içinde doğum riski taşıyan gebeler için tek kür antenatal kortikosteroid tedavisinin rutin olarak uygulanması önerilir. Betametazonun 34-37 gebelik haftası arasındaki geç preterm dönemde uygulanmasının yenidoğanlarda solunum morbiditesini azalttığını göstermektedir34-37 gebelik haftası arasındaki, 7 gün içinde doğum riski olan ve daha önce antenatal kortikosteroid tedavisi almamış gebelere tek kür kortikosteroid tedavisi önerilir. Koryoamniyonit geliştiğinde antenatal kortikosteroidlerin geç preterm uygulanması gerekli değildir. Bu durumda doğum geciktirilmemelidir. Preterm EMR'li, 34 gebelik haftasından küçük 23 gebelik haftasından büyük 7 gün içinde doğum riski olan ve antenatal kortikosteroid tedavisi 14 günden fazla süre önce uygulanmış kadınlarda tek kür antenatal kortikosteroid hatırlatma dozu düşünülebilir. Ancak hatırlatma dozu uygulamak için doğum geciktirilmemelidir. 23 gebelik haftasından öncesinde kortikosteroid uygulanması önerilmemektedir(15).

2.1.8.3. Nöroprotektif Magnezyum Kullanımı

32. Gebelik haftasından önce doğum beklendiğinde, fetal nöroproteksiyon için kullanılan magnezyum sülfat uygulamasının, serebral palsy riskini azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfat uygulamasının latent aralığını etkilemediği saptanmıştır. Fetal nöroproteksiyon için optimal tedavi rejimi belirsizdir ve farklı çalışmalarda farklı rejimler kullanılmıştır. Tedavi rejimine bakılmaksızın, 32. gebelik haftasından önce doğum riski olan gebelere kontraendikasyon yoksa magnezyum sülfatla fetal nöroprotektif tedavisi uygulanmalıdır(15).

2.1.9.4. Tokoliz

Preterm EMR'de tokolitik ajanların kullanımı tartışmalıdır. Tokolitik ajanların, antibiyotikler ve kortikosteroidlerle birlikte kullanımlarının, anneye veya yenidoğana faydası kanıtlanmıştır. Tokolitiklerin kullanımı Latensi süresi uzamasına ve koryoamniyonit riskinin artmasına sebep olabilir. Preterm EMR'de özellikle erken

gebelik haftalarında yenidoğana steroid faydası sağlamak için veya anne sevki için düşünülebilir ancak dikkatli kullanılmalı ve enfeksiyon veya dekolman şüphesi varsa uygulanmamalıdır. 34-37 gebelik haftası arasındaki preterm EMR durumunda tokolitik tedavi önerilmemektedir(15).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız S.B.Ü. İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 20.09.2023 tarihli 129 karar numaralı onaylarını takiben yapılmıştır (Ek 1). Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak düzenlendi. Çalışmaya 01.01.2018-01.02.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran dahil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan 167 gebe dahil edildi. 167 yenidoğanın 76'sının sevk olması nedeniyle Yenidoğan Kliniği tarafından takip edilen 91'i çalışmaya dahil edildi.

22-28. gebelik haftaları arasında PPRM tanısı alan gestasyonel yaştan ilk trimester baş popo mesafesi (Crown Rump Length, CRL) ile doğrulanabildiği 18-45 yaş arası, tekil gebelik, hastanemiz Perinatoloji Kliniği tarafından tedavi ve takibi yapıp hastanemizde doğum yapan gebeler katılmıştır. Adölesan gebelik, çoğul gebelik, İatrojenik (A/S, CVS, Kordosentez sonrası) membran rüptürü olan, terminasyon kararı verilen, yapısal fetal anomali, genetik fetal anomali saptanan ve PPRM tanısı alıp miadında doğum yapan gebeler dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen her yenidoğan RDS, prematüre anemisi, sepsis, neonatal pnömoni, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, BPD, ROP, NEK varlığı ve nörolojik gelişimi açısından değerlendirildi. Hayatta kalan çocuklar hastanemiz Çocuk Hastalıkları Kliniği tarafından düzeltilmiş 1 yaşa kadar takip edildi. Her çocuğa nörogelişimsel değerlendirme amacıyla çocuk nöroloji hekimleri tarafından Denver II Gelişimsel Tarama Testi uygulanı. ROP takibi hastanemiz Göz Hastalıkları Kliniği tarafından yapıldı. Hastalara ait veriler Perinatoloji Kliniği Riskli Gebelik Servisi, Doğumhane hasta kayıt defterleri, hastanemizin arşiv bölümünde kayıtlı hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan elde edildi.

Hastalara spesifik su gelişimi öyküsüne ek olarak steril spekulum muayenesinde aktif amniyon mayii akışının gözlenmesi veya PAMG-1 (AmniSure®, PAMG-1 immunoassay, Amnisure ROM test, N-Dia, New York, NY, USA) testi pozitifliği ile tanı konuldu. Yatışları esnasında vital bulgular ölçüldü. Obstetrik öykü ve demografik bilgilerden oluşan anamnezleri alındı. Yatışlarını takiben hastalara tam

kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, kan grubu, Rh tayini yapıldı. Hastaların idrar kültürü, vajen-serviks kültürü, mikoplazma ve üreoplazma kültürleri alındı. Tüm hastalara profilaktik olarak 1 gr oral tek doz azitromisi takiben 2 gr ampisilin intravenöz olarak her 6 saatte bir 48 saat boyunca, devamında 500 mg amoksisilin oral her 8 saatte bir 5 gün süreyle uygulandı. Daha önceden kortikosteroid tedavisi uygulanmamış hastalara 24 saat arayla intramusküler 2 doz 12 mg betametazon (CALES, Koçak Farma, Kapaklı, Türkiye) uygulandı. 34 haftanın altında son kortikosteroid dozunun üzerinden 14 gün veya daha fazla geçmiş ve doğumun 1 hafta içerisinde beklendiği hastalara hatırlatma doz kortikosteroid tedavisi uygulandı. Çalışmamızda hastaneye başvurusundan sonra acil olarak C/S'ye alınan hastalar hariç uygulama süresinin mümkün olduğu tüm hastalara kortikosteroid tedavisi uygulandı. 32 haftanın altındaki kısa zamanda doğum yapması beklenen hastalara 30 dakika içinde 6 gramlık intravenöz magnezyum sülfat yükleme dozu, ardından saatte 2 gram/saat idame infüzyonu yapıldı. Kısa sürede doğum yapması beklenmeyen, takip sırasında acil C/S'ye alınan hastalara magnezyum sülfat uygulanamadı. Hastalar ateş, ağrı, uterin hassasiyet, vajinal akıntı ve kanama açısından takip edildi. Fetüsler fetal kalp atımı, nonstres test ve ASİ ile takip edildi. Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlendi. Uygun olan hastalar 34 haftaya kadar takip edildi. Doğum 34. Gebelik haftasında başlatıldı.

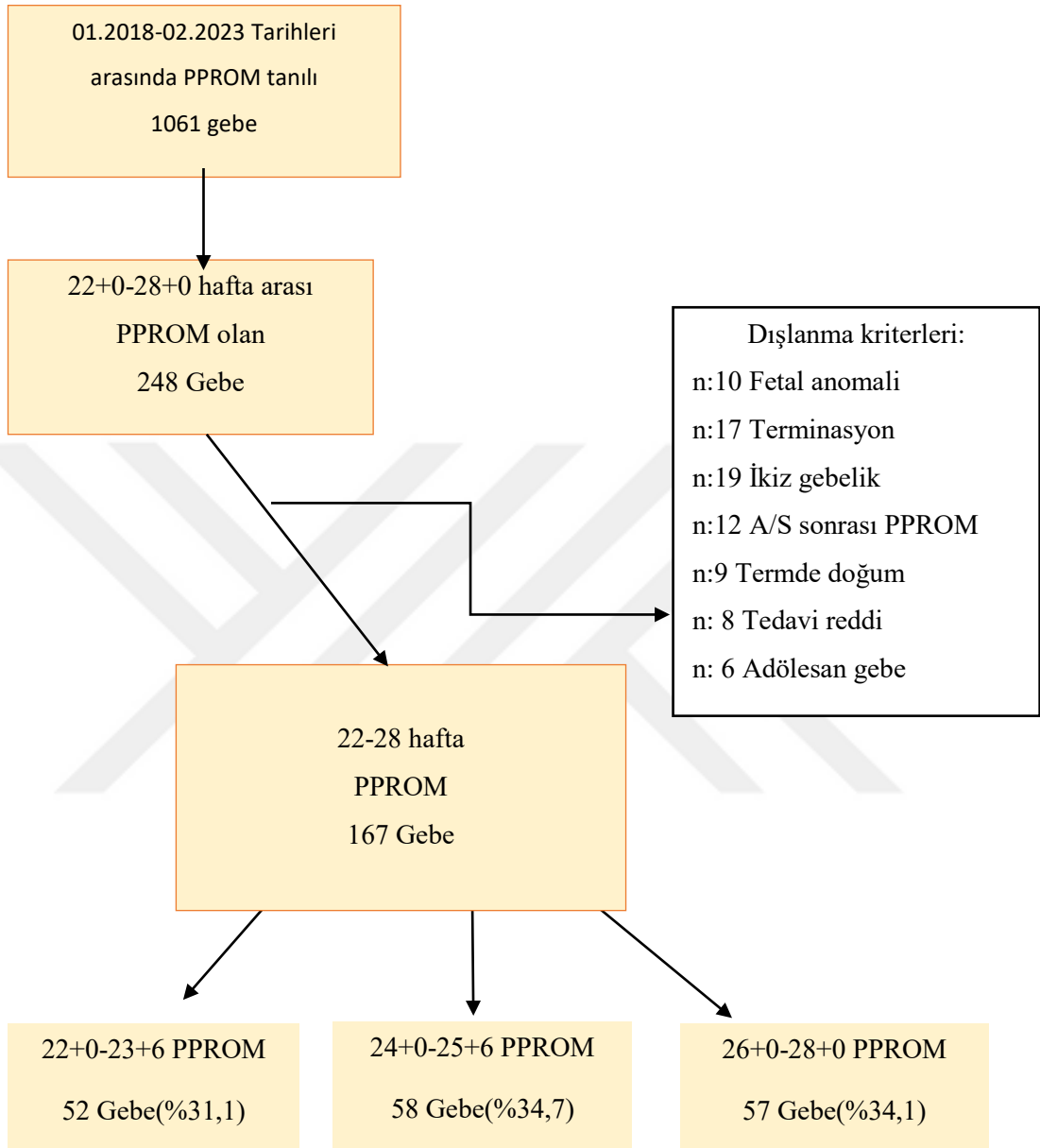
Çalışmaya grubunda yer alan olguların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, gebelik haftası, sigara/madde kullanımı, ek hastalık(dm, ht, hipotiroidi, hipertiroidi), geçirilmiş uterin cerrahi(cs, hs, leep), antepartum kanama, önceki gebelikte preterm doğum öyküsü, PPRM öyküsü, yardımcı üreme tekniği kullanımı, beyaz küre sayısı, CRP, ASİ değerleri, antenatal kortikosteroid uygulaması, nöroprotektif magnezyum sülfat kullanımı ve PPRM'dan doğuma kadar geçen süre retrospektif olarak incelendi. Bu parametrelerin maternal, fetal komplikasyonları, doğum şekli, lates süttesi, yenidoğanların doğum ağırlığı, 1. dk APGAR skoru, 5. dk APGAR skoru, yenidoğan komplikasyonları ve yenidoğan mortalitesi üzerine etkisi olup olmadığaraştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın örneklemini 2018-2023 yıllarında hastanemizde takip edilen 22+0- 28+0 hafta arasında PPRom tanısı alan tüm hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızın verilerinin analizi SPSS versiyon 17 kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin dağılım özelliğini ortaya koymak üzere Kolmogorov smirnov testi, devamlı değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Üç farklı grup varlığında *ANOVA*, kategorik değişkenlerin analizinde *Ki Kare Testi*, devamlı değişkenlerin korelasyon analiz için *Pearson Korelasyon Testi* kullanıldı. Bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hasta grubu

Çalışmamıza 22-28 gebelik haftaları arasında PPRM tanısı alan gestasyonel yaştan ilk trimester baş popo mesafesi (Crown Rump Length, CRL) ile doğrulanabildiği 18-45 yaş arası, tekil gebelik, hastanemiz Perinatoloji Kliniği tarafından tedavi ve takibi yapıp hastanemizde doğum yapan gebeler katıldı. Adölesan gebelik, çoğul gebelik, İatrojenik (A/S, CVS, Kordosentez sonrası) membran rüptürü olan, terminasyon kararı verilen, yapısal veya genetik fetal anomali

saptanan ve PPRM tanısı alıp miadında doğum yapan gebeler dışlanarak 167 gebe dahil edildi (Şekil 1).

Katılan hastaların yaş ortalaması 29.9 ± 6.1 yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama gravidası 2.4 ± 1.4 , paritesi 0.8 ± 1 , abortus sayısı 0.5 ± 0.9 , VKİ 27.6 kg/m^2 olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama latensi süre 15.4 ± 18.6 saptanmıştır. Tanımlayıcı demografik ve obstetrik özelliklerden tablo 4 ve 5'te bahsedildi.

Tablo 4: Demografik ve Obstetrik Özelliklerin Ortalamaları ve Dağılımları

Hasta özellikleri	N	Mean	SD	Min.	Max.
Yaş (yıl)	167	29.9	6.1	18	43
Gravida	167	2.40	1.4	1	9
Parite	167	0.8	1.0	0	7
Abortus	167	0.6	0.9	0	5
VKİ (Kg/m ²)	167	27.6	4.3	17.3	42.4
Latensi (Gün)	167	15.4	18.6	0	78.00

Çalışmaya katılan gebelerin 52'si (%31,1) vajinal yol ile 113'ü (%68,9) sezaryen ile doğum yaptı. Hastalarda doğum şekli ile; yaş, gravida, parite, abortus ve VKİ ölçümleri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 5, $p > 0.05$).

Tablo 5: Doğum Şeklinin Demografik ve Obstetrik Özelliklerle İlişkisi

	Doğum Şekli	n	Ortalama	SD	P Değeri
Yaş(Yıl)	NSD	52	29.7	6.4	0.7
	CS	115	30.07	6	
Gravida	NSD	52	2.1	1.5	0.2
	CS	115	2.5	1.4	
Parite	NSD	52	0.6	1.2	0.1
	CS	115	0.9	0.8	
Abortus	NSD	52	0.5	0.9	0.8
	CS	115	0.5	0.9	
VKİ(Kg/m ²)	NSD	52	27.6	4.3	0.9
	CS	115	27.6	4.2	

Çalışmaya katılan gebelerin 52'sine (%31.1) 22^o-23⁶ gebelik haftasında, 57'sine (%34.7) 24^o-25⁶ gebelik haftasında ve 58'ine (%34.1) 22^o-23⁶ gebelik haftasında PPRom tanısı konuldu (tablo 6).

Hastaların 22^o-23⁶ gebelik haftasında maternal yaş ortalaması 31±6,1, 24^o-25⁶ gebelik haftasında tanı alanlarda 29,5± 5,6, 26^o-28^o haftada tanı alanlarda 29,4±-6,4 saptandı. PPRom tanısı konulan gebelik haftaları arasında; yaş, gravida, parite, abortus sayıları ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6, p>0,05)

Tablo 6: PPRom Tanı Haftasının Demografik Özelliklerle ilişkisi

		n	Ortalama	SD	P Değeri
Yaş	22 ^o -23 ⁶	52	31.04	6.1	0.3
	24 ^o -25 ⁶	57	29.53	5.6	
	26 ^o -28 ^o	58	29.39	6.4	
Gravida	22 ^o -23 ⁶	52	2.31	1.6	0.8
	24 ^o -25 ⁶	57	2.50	1.6	
	26 ^o -28 ^o	58	2.39	1.1	
Parite	22 ^o -23 ⁶	52	0.81	1.2	0.9
	24 ^o -25 ⁶	57	0.83	0.8	
	26 ^o -28 ^o	58	0.84	0.9	
Abort	22 ^o -23 ⁶	52	0.50	1.1	0.7
	24 ^o -25 ⁶	57	0.66	1.03	
	26 ^o -28 ^o	58	0.53	0.8	
VKİ (Kg/m2)	22 ^o -23 ⁶	52	26.910	4.1	0.3
	24 ^o -25 ⁶	57	27.901	4.3	
	26 ^o -28 ^o	58	28.085	4.3	

Çalışmaya katılan hastaların 52'si (%31,1) vajinal yol ile 115'i (%68,9) sezaryen ile doğum yaptı. Sezaryen ile doğum yapan hastaların 29'unun (%25,2) PPRom tanı haftası 22^o-23⁶, 48'inin (%41,7) tanı haftası 24^o-25⁶, 38'inin (%33) PPRom tanı haftası 26^o-28^o'di. Vajinal doğum yapan hastaların 23'ü (%44,2) 22^o-23⁶ haftada, 10'u (%19,2) 24^o-25⁶ haftada, 19'u (%36,5) 26^o-28^o gebelik haftasında PPRom tanısı aldı. PPRom tanı haftasına göre doğum şekli karşılaştırıldığında sezaryen doğum oranı anlamlı düzeyde tanı haftası 24^o-25⁶ hafta olan grupta yüksek olarak saptandı (Tablo 7, p=0.009).

Tablo 7: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Doğum Şekli Karşılaştırılması

Doğum Şekli	PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
	22 ^o -23 ^e	24 ^o -25 ^e	26 ^o -28 ^o		
n:	29	48	38	115	
CS	25.2%	41.7%	33.0%	100.0%	
	55.8%	82.8%	66.7%	68.9%	
n:	23	10	19	52	
NSVD	44.2%	19.2%	36,50%	100.0%	0.009
	44.2%	17.2%	33,30%	31.1%	
n:	52	58	57	167	
TOTAL	31.1%	34.7%	34.1%	100.0%	
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Çalışmaya katılan hastaların sezaryen ile doğum yapanlar hastalarda ortalama PPROM tanı günü 175.8±12,02 gün, vajinal doğum yapanlarda 173,4±14,6 gün olarak izlendi.

PPROM doğum haftası sezaryen ile doğum yapanlarda ortalama 191,03±19,5 gün, vajinal doğum yapanlarda 189,2±26,6 gün olarak izlendi. Çalışmaya katılan hastalarda sezaryen ya da vajinal doğum açısından PPROM tanı haftası veya doğum haftası arasında anlamlı farklılık görülmedi(Tablo8, p>0.05).

Tablo 8: PPROM Hastalarının Tanı ve Doğum Esnasındaki Gebelik Yaşının Doğum Şekline Etkisi

	Doğum Şekli	N	Ortalama	SD	P Değeri
PPROM Tanı Haftası (Gün)	CS	115	175.8	12.02	0.3
	NSD	52	173.4	14.6	
Doğum Haftası (Gün)	CS	115	191.03	19.5	0.6
	NSD	52	189.2	26.6	

Çalışmaya katılan hastaların 76'sı (%45,5) primipardır; multipar olan hastaların 42'sinin (%25.1) önceki doğum şekli vajinal doğum iken 49'u (%29,3) sezaryen ile doğum yaptı. Hastaların 154'ü (%92,2) spontan gebe kalmıştı, 13'ü (%7,8) yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmıştı, 15'inde (%9) sigara kullanımı vardı. Gebelerin hiçbirinde alkol ve uyuşturucu madde kullanımı yoktu. Çalışmaya katılan gebelerin 11'inde (%6,6) PPROM öyküsü, 27'sinde (%16,2) preterm eylem öyküsü ve 69'unda (%41,3) antepartum kanama görüldü. PPROM tanısı 24°-25° hafta arasında 3 (%5,2) hastaya konuldu. 24°-25° hafta arasında PPROM olan hastalarda PPROM öyküsü diğer haftalara göre anlamlı düşük saptandı(tablo 9, p:0,03). PPROM tanısının 26°-28° haftada konulduğu gebeliklerde antepartum kanama 24 (%24,6) hastada görüldü. Antepartum kanama 26°-28° hafta aralığında diğer tanı haftalarına kıyasla anlamlı düşük saptandı(tablo 9,p:0.006). Sigara kullanımı, yardımcı üreme yöntemi, preterm doğum öyküsü açısından PPROM tanı haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi(Tablo 9, p>0.05).

Tablo 9: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Obstetrik & Jinekolojik Öykünün Karşılaştırılması-1

Obstetrik & Jinekolojik Öykü		PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
		22°-23°	24°-25°	26°-28°		
Önceki Doğum Şekli	CS n:	13	22	14	49	0,2
		26.5%	44.9%	28.6%	100.0%	
		25.0%	37.9%	24.6%	29.3%	
	NSD n:	11	12	19	42	
		26.2%	28.6%	45.2%	100.0%	
		21.2%	20.7%	33.3%	25.1%	
	Primigravid n:	28	24	24	76	
		36.8%	31.6%	31.6%	100.0%	
		53.8%	41.4%	42.1%	45.5%	
Yardımcı Üreme Tekniği	Var n:	7	3	3	13	0,2
		53.8%	23.1%	23.1%	100.0%	
		13.5%	5.2%	5.3%	7.8%	

	n:	45	55	54	154	
	Yok	29.2%	35.7%	35.1%	100.0%	
		86.5%	94.8%	94.7%	92.2%	
Antepartum Kanama	n:	27	28	14	69	0,006
	Var	39.1%	40.6%	20.3%	100.0%	
		51.9%	48.3%	24.6%	41.3%	
	n:	25	30	43	98	
	Yok	25.5%	30.6%	43.9%	100.0%	
		48.1%	51.7%	75.4%	58.7%	
Sigara Kullanımı	n:	4	6	5	15	0,9
	Var	26.7%	40.0%	33.3%	100.0%	
		7.7%	10.3%	8.8%	9.0%	
	n:	48	52	52	152	
	Yok	31.6%	34.2%	34.2%	100.0%	
		92.3%	89.7%	91.2%	91.0%	
PPROM Öyküsü	n:	23	12	12	47	0,03
	Primigravid	48.9%	25.5%	25.5%	100.0%	
		44.2%	20.7%	21.1%	28.1%	
	n:	4	3	4	11	
	Var	36.4%	27.3%	36.4%	100.0%	
		7.7%	5.2%	7.0%	6.6%	
	n:	25	43	41	109	
	Yok	22.9%	39.4%	37.6%	100.0%	
		48.1%	74.1%	71.9%	65.3%	
Preterm Doğum Öyküsü	n:	23	16	17	56	0,5
	Primigravid	41.1%	28.6%	30.4%	100.0%	
		44.2%	27.6%	29.8%	33.5%	
	n:	6	10	11	27	
	Var	22.2%	37.0%	40.7%	100.0%	
		11.5%	17.2%	19.3%	16.2%	
	n:	23	32	29	84	
	Yok	27.4%	38.1%	34.5%	100.0%	
		44.2%	55.2%	50.9%	50.3%	

Çalışmaya katılan hastaların 31'inde (%18,56) ek hastalık (Hipotroidi, hipertroidi, astım, hipertansiyon, diyabetes mellitus, epilepsi) mevcuttu, 42'si (%25,1) önceki gebeliğinde uterin cerrahi olarak sezaryen, 6'sı (%3,6) septum nedenli histeroskopik septum rezeksiyonu operasyonu, 5'i(%27,8) diğer uterin cerrahilerden birini(leep, konizasyon, histeroskopi) geçirmişti. Hastaların 9'u (%5,3) uterin anomali (bicornuate uterus, unicornuat uterus, uterin septum) mevcut gebelikte izlenmişti. Ek hastalık, geçirilmiş uterin cerrahi ve uterin anomali açısından PPRM tanı konulma haftalarında anlamlı fark izlenmedi (tablo 10, $p>0,05$).

Tablo 10: PPRM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Obstetrik & Jinekolojik Öykünün Karşılaştırılması

Obstetrik & Jinekolojik Öykü	PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
	22 ^o -23 ^o	24 ^o -25 ^o	26 ^o -28 ^o		
Ek hastalık	Var(n)	5	19	7	31
		16,1%	61,2%	22,6%	100%
	Yok(n)	47	39	50	136
		34,6%	28,7%	36,8%	100%
Uterin Cerrahi	C/S(n)	13	22	14	49
		26,53%	44,9%	28,57%	100%
	Diğer(n)	5	7	6	18
		27,8%	38,9%	33%	100%
	Yok(n)	34	29	37	100
		%34	29%	37%	100%
Uterin Anomali	Var(n)	2	2	5	9
		22,2%	22,2%	55,6%	100%
	Yok(n)	50	56	52	158
		31,6%	35,4%	32,9%	100%

Çalışmaya katılan hastaların su gelişi öyküsüne ek olarak 43'üne (%25,7) PAMG-1 ile 124'ünde (%74,3) KSM' de aktif su gelişi ile tanı konuldu. PPRM tanı haftaları arasında, tanı yöntemi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 11, $p>0,05$).

Tablo 11: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Tanı Yönteminin Karşılaştırılması

		PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
		22 ^o -23 ^e	24 ^o -25 ^e	26 ^o -28 ^o		
Tanı Yöntemi	PAMG-1	n: 13	15	15	43	0.9
		30.2%	34.9%	34.9%	100.0%	
		25.0%	25.9%	26.3%	25.7%	
	KSM	n: 39	43	42	124	
		31.5%	34.7%	33.9%	100.0%	
		75.0%	74.1%	73.7%	74.3%	

PPROM tanısı konulan hastaların 89'sinde (%53,3) komplikasyon gelişmezken 78'inde (%46,7) komplikasyon gelişti. Komplikasyon gelişen hastaların 28'i (35.9%) 22^o-23^e haftada, 25'i (32.1%) 24^o-25^e hafta arasında, 25'i (32.1%) 26^o-28^o gebelik haftasında tanı aldı. Maternal komplikasyon gelişmesi ile PPROM tanı haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (tablo 12, p>0,05).

Tablo 12: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Maternal Komplikasyon Durumu

		PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
		22 ^o -23 ^e	24 ^o -25 ^e	26 ^o -28 ^o		
Maternal Komplikasyon	Var	n: 28	25	25	78	0.5
		35.9%	32.1%	32.1%	100.0%	
		53.8%	43.1%	43.9%	46.7%	
	Yok	n: 24	33	32	89	0.5
		27.0%	37.1%	36.0%	100.0%	
		46.2%	56.9%	56.1%	53.3%	
	Total	52	58	57	167	
		31.1%	34.7%	34.1%	100.0%	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Çalışmaya katılan maternal komplikasyon gelişen hastaların 46'sında (%27,5) klinik koryoamniyonit, 18'inde (%10,8) plasenta retansiyonu, 11'inde (%6,6) atoni, 7'sinde (%4,2) sepsis, 7'sinde (%4,2) yara yeri enfeksiyonu, 4'ünde (%2,4) endometrit ve 2'sinde (%1,2) uterin rüptür görüldü. PPRom tanı konulma haftası ile; endometrit, klinik koryoamniyonit, rest plasenta, sepsis, atoni ve uterin rüptür, yara yeri enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi(Tablo:13 p>0.05).

Tablo 13: PPRom Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Maternal Komplikasyonların Karşılaştırılması

Maternal Komplikasyon		PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
		22 ^o -23 ^o	24 ^o -25 ^o	26 ^o -28 ^o		
Postpartum Endometrit	Var	n: 2	2	0	4	0,3
		50.0%	50.0%	0.0%	100.0%	
		3.8%	3.4%	0.0%	2.4%	
	Yok	n: 50	56	57	163	
		30.7%	34.4%	35.0%	100.0%	
		96.2%	96.6%	100.0%	97.6%	
Klinik Koryoamniyonit	Var	n: 16	15	15	46	0,8
		34.8%	32.6%	32.6%	100.0%	
		30.8%	25.9%	26.3%	27.5%	
	Yok	n: 36	43	42	121	
		29.8%	35.5%	34.7%	100.0%	
		69.2%	74.1%	73.7%	72.5%	
Yara Yeri Enfeksiyonu	Var	n: 3	0	4	7	0,1
		42.9%	0.0%	57.1%	100.0%	
		5.8%	0.0%	7.0%	4.2%	
	Yok	n: 49	58	53	160	
		30.6%	36.3%	33.1%	100.0%	
		94.2%	100.0%	93.0%	95.8%	
Plasenta Retansiyonu Uterin Küretaj	Var	n: 9	3	6	18	0,1
		50.0%	16.7%	33.3%	100.0%	
		17.3%	5.2%	10.5%	10.8%	

	n:	43	55	51	149	
	Yok	28.9%	36.9%	34.2%	100.0%	
		82.7%	94.8%	89.5%	89.2%	
Sepsis	n:	3	1	3	7	
	Var	42.9%	14.3%	42.9%	100.0%	
		5.8%	1.7%	5.3%	4.2%	
	n:	49	57	54	160	0,5
	Yok	30.6%	35.6%	33.8%	100.0%	
		94.2%	98.3%	94.7%	95.8%	
Postpartum Atoni	n:	6	3	2	11	
	Var	54.5%	27.3%	18.2%	100.0%	
		11.5%	5.2%	3.5%	6.6%	
	n:	46	55	55	156	0,2
	Yok	29.5%	35.3%	35.3%	100.0%	
		88.5%	94.8%	96.5%	93.4%	
Uterin Rüptür	n:	1	0	1	2	
	Var	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%	
		1.9%	0.0%	1.8%	1.2%	
	n:	51	58	56	165	0,6
	Yok	30.9%	35.2%	33.9%	100.0%	
		98.1%	100.0%	98.2%	98.8%	

Yapılan çalışmada 58(%34,7) hastada fetal komplikasyon gelişirken 109 (%65,3) hastada fetal komplikasyon gelişmedi. Komplikasyonların 21'i (%36,2) 22°-23° haftada 19'u (%32,8) haftada, 18'i (%31) 26°-28° haftada gerçekleşti. Fetal komplikasyon gelişmesi açısından PPRM tanı haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 14, P>0,05).

Tablo 14: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Fetal Komplikasyon Durumu

Fetal Komplikasyon	PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
	22 ^o -23 ^e	24 ^o -25 ^e	26 ^o -28 ^o		
Yok n:	31	39	39	109	0.6
	28.4%	35.8%	35.8%	100.0%	
	59.6%	67.2%	68.4%	65.3%	
Var n:	21	19	18	58	
	36.2%	32.8%	31.0%	100.0%	
	40.4%	32.8%	31.6%	34.7%	
Total n:	52	58	57	167	
	31.1%	34.7%	34.1%	100.0%	
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Hastaların 18'inde (%10,8) plasenta dekolmanı, 19'unda (%11,4) ekstremitte propalsusu, 5'inde (%3.0) kord prolapsusu, 12'sinde (%7,2) fetal distress, 10'unda (%6) Mort De Fetus (MDF) görüldü. Fetal distress meydana gelen hastaların 8'i (%66,7) 26^o-28^o haftada tanı aldı. PPROM tanısı 26^o-28^o haftada konulan hastalarda fetal distress anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (Tablo 15, p:0,02). Plasenta dekolmanı olan hastaların 11'i (%61,1) 24^o-25^e hafta arasında tanı aldı. 24^o-25^e hafta aralığında tanı konulan hastalarda plasenta dekolmanı diğer haftalarda tanı konulan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (tablo 15, p:0,04).

Tablo 15: PPRM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Fetal Komplikasyonların Karşılaştırılması

Fetal Komplikasyon		PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
		22 ^o -23 ^o	24 ^o -25 ^o	26 ^o -28 ^o		
Plasenta Dekolman	Var	n: 4	11	3	18	0,04
		22.2%	61.1%	16.7%	100.0%	
		7.7%	19.0%	5.3%	10.8%	
	Yok	n: 48	47	54	149	
		32.2%	31.5%	36.2%	100.0%	
		92.3%	81.0%	94.7%	89.2%	
Ekstremitte Prolapsusu	Var	n: 9	5	5	19	0,3
		47.4%	26.3%	26.3%	100.0%	
		17.3%	8.6%	8.8%	11.4%	
	Yok	n: 43	53	52	148	
		29.1%	35.8%	35.1%	100.0%	
		82.7%	91.4%	91.2%	88.6%	
Kord Prolapsusu	Var	n: 4	1	0	5	0,05
		80.0%	20.0%	0.0%	100.0%	
		7.7%	1.7%	0.0%	3.0%	
	Yok	n: 48	57	57	162	
		29.6%	35.2%	35.2%	100.0%	
		92.3%	98.3%	100.0%	97.0%	
Fetal Distres	Var	n: 2	2	8	12	0,02
		16.7%	16.7%	66.7%	100.0%	
		3.8%	3.4%	14.0%	7.2%	
	Yok	n: 50	56	49	155	
		32.3%	36.1%	31.6%	100.0%	
		96.2%	96.6%	86.0%	92.8%	
İntrauterin Fetal Ölüm	Var	n: 6	1	3	10	0,09
		60.0%	10.0%	30.0%	100.0%	
		11.5%	1.7%	5.3%	6.0%	
	Yok	n: 46	57	54	157	
		29.3%	36.3%	34.4%	100.0%	
		88.5%	98.3%	94.7%	94.0%	

Çalışmaya katılan gebelerde PPRom tanısı konulduktan doğuma kadar geçen süre(latens süresi) ortalama 15.4 gün olarak saptandı. Bu süre 22^o-23⁶ haftada 16,5±21,6, 24^o-25⁶ haftada 15.1±17.1, 26^o-28^o haftada 14,7±17.3 olarak izlendi. Ortalama latens süresi açısından PPRom tanısının konduğu PPRom haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16, p>0.05).

Tablo 16: PPRom Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Latens Süresi Karşılaştırılması

	Latens Süresi (Gün)			
PPROM Tanı Haftası	n/(%)	Mean	SD	P Değeri
22 ^o -23 ⁶	52(31,4)	16.5769	21.67527	0.9
24 ^o -25 ⁶	58(34,7)	15.1552	17.19017	
26 ^o -28 ^o	57(31,1)	14.7018	17.35858	
Total	167(100)	15.4431	18.65689	

Çalışmaya katılan yenidoğanlarda tanısı 22^o-23⁶ haftada konularının ortalama doğum ağırlığı 880±505,2, haftada konularının ortalama doğum ağırlığı 986,5±446,9 haftada konularının ortalama ağırlığı ise 1459,3±535,6 olarak saptandı. 1. dk APGAR 22^o-23⁶ gebelik haftasında tanı alanlarda 4,6±1,6, 24^o-25⁶ gebelik haftasında tanı alanlarda 5,6±1,3, 26^o-28^o haftada tanı alanlarda 5,9±1,8 olarak saptandı. 5. dakika APGAR 22^o-23⁶ haftada tanı alanlarda 6,6±1,6, 24^o-25⁶ haftada tanı alanlarda 7,4±1,0, 26^o-28^o haftada tanı alanlarda 7,8±1,1 olarak saptandı. PPRom tanı haftaları arasında yenidoğan kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Doğum kilosu, APGAR 1 ve APGAR 5 skoru 26^o-28^o gebelik haftasında anlamlı yüksek saptandı (tablo 17, sırasıyla p<0,001, p:0,007, p:0,003).

Tablo 17: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Yenidoğan Kilosu ve APGAR Skoru Karşılaştırılması

PPROM Tanı Haftası	n	Mean	Std. Deviation	P Değeri
Yenidoğan Kilosu	22 ^o -23 ⁶	27	880	505.2
	24 ^o -25 ⁶	28	986,5	446.9
	26 ^o -28 ^o	35	1459.3	535.6
APGAR1	22 ^o -23 ⁶	25	4.6	1.6
	24 ^o -25 ⁶	25	5.6	1.3
	26 ^o -28 ^o	35	5.9	1.8
APGAR5	22 ^o -23 ⁶	25	6.6	1.6
	24 ^o -25 ⁶	25	7.4	1.0
	26 ^o -28 ^o	35	7.8	1.1

Yaşayan yenidoğanların 44'ünde (%75,9) RDS, 32'sinde (%55,2) sepsis, 23'ünde (%39,7) ROP, 17'sinde (%29,3) neonatal pnömoni, 14'ünde (24.1%) İVK ve 6'sında (%10,3) NEK saptandı. Yenidoğanların 32'sine (%55,2) premature anemisi nedeniyle eritrosit süspaniyonu transfüzyonu yapıldı. PPROM tanı haftaları arasında NEK, Sepsis, ROP, neonatal pnömoni, işitme kaybı, İVK ve RDS benzer oranlarda görüldü (tablo18: $p>0,05$). Fetal komplikasyon açısından 24^o-25⁶ hafta aralığında PPROM tanısı alanlar gebelerin bebeklerinde ES transfüzyonu anlamlı derecede yüksek izlendi(tablo18, $p: 0,008$).

Tablo 18: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Neonatal Komplikasyonların Karşılaştırılması-1

Neonatal Komplikasyon	PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
	22-23 ^e	24-25 ^e	26 ^o -28 ^o		
Neonatal Pnömoni	n:	2	5	10	17
	Var	11.8%	29.4%	58.8%	100.0%
		18.2%	29.4%	33.3%	29.3%
	n:	9	12	20	41
	Yok	22.0%	29.3%	48.8%	100.0%
		81.8%	70.6%	66.7%	70.7%
İntraventriküler Kanama	n:	3	6	5	14
	Var	21.4%	42.9%	35.7%	100.0%
		27.3%	35.3%	16.7%	24.1%
	n:	8	11	25	44
	Yok	18.2%	25.0%	56.8%	100.0%
		72.7%	64.7%	83.3%	75.9%
Yenidoğan Sepsisi	n:	7	12	13	32
	Var	21.9%	37.5%	40.6%	100.0%
		63.6%	70.6%	43.3%	55.2%
	n:	4	5	17	26
	Yok	15.4%	19.2%	65.4%	100.0%
		36.4%	29.4%	56.7%	44.8%
Pulmoner Hipoplazi	n:	1	0	0	1
	Var	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		9.1%	0.0%	0.0%	1.7%
	n:	10	17	30	57
	Yok	17.5%	29.8%	52.6%	100.0%
		90.9%	100.0%	100.0%	98.3%
ES Transfüzyonu İhtiyacı	n:	6	14	12	32
	Var	18.8%	43.8%	37.5%	100.0%
		54.5%	82.4%	40.0%	55.2%
	n:	5	3	18	26
	Yok	19.2%	11.5%	69.2%	100.0%
		45.5%	17.6%	60.0%	44.8%

NEK	Var	n:	0	2	4	6	0,5
			0.0%	33.3%	66.7%	100.0%	
			0.0%	11.8%	13.3%	10.3%	
	Yok	n:	11	15	26	52	
			21.2%	28.8%	50.0%	100.0%	
			100.0%	88.2%	86.7%	89.7%	
RDS	Var	n:	8	15	21	44	0,4
			18.2%	34.1%	47.7%	100.0%	
			72.7%	88.2%	70.0%	75.9%	
	Yok	n:	3	2	9	14	
			21.4%	14.3%	64.3%	100.0%	
			27.3%	11.8%	30.0%	24.1%	
ROP	Var	n:	5	10	8	23	0,2
			21.7%	43,5%	34,8	100.0%	
			45,5%	58,8%	36,7%	39,7%	
	Yok	n:	6	7	22	35	
			17.1%	20.0%	62.9%	100.0%	
			54.5%	41.2%	73.3%	60.3%	

Yenidoğanların 19'una (20,8%) düzeltilmiş 1 yaş sonunda en az bir ciddi morbidite eşlik etmektedir. Yaşayan bebeklerden 21'inde (%36,2) BPD, 15'inde (%25,9) nörogelişimsel sorun, 8'inde (%13,5) işitme kaybı gelişmiştir. BPD gelişenlerin 11'i 24^o-25^o hafta arasında gelişti. 24^o-25^o hafta arasında PPRom tanısı hastalarda BPD diğer haftalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı(Tablo 19, p:0,003). Uzun dönemde nörogelişimsel gerilik, işitme kaybı açısından tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışmaya katılan yenidoğanların 1 yıl içinde 30'unda (%33) ölüm meydana geldi. Yenidoğanlardan 39'u (%42,9) ciddi morbidite olmaksızın yaşamaktadır. PPRom tanı haftaları ile 1 yıllık morbitesiz sağ kalım ve sağ kalım arasında anlamlı farklılık saptandı. PPRom tanısı konulan hastalarda morbidite olmaksızın sağkalım 26^o-28^o haftada istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptandı (tablo 19, p:0,001). Mortalite oranları PPRom tanı haftası 22^o-23^o olan hasta grubunda anlamlı yüksek izlendi(tablo 19, p:0,001).

Tablo 19: PPROM Tanı Haftasına Göre Gruplandırılan Hastalar Arasında Neonatal Komplikasyonların Karşılaştırılması-2

Neonatal Komplikasyon	PPROM Tanı Haftası			Total	P Değeri
	22-23 ^e	24-25 ^e	26 ^o -28 ^o		
Nöregelişimsel Sorun	n:	4	4	7	15
	Var	26.7%	26.7%	46.7%	100.0%
		36.4%	23.5%	23.3%	25.9%
	n:	7	13	23	43
	Yok	16.3%	30.2%	53.5%	100.0%
		63.6%	76.5%	76.7%	74.1%
İşitme Sorunları	n:	1	4	3	8
	Var	12.5%	50.0%	37.5%	100.0%
		9.1%	23.5%	10.0%	13.8%
	n:	10	13	27	50
	Yok	20.0%	26.0%	54.0%	100.0%
		90.9%	76.5%	90.0%	86.2%
BPD	n:	5	11	5	21
	Var	23.8%	52.4%	23.8%	100.0%
		45.5%	64.7%	16.7%	36.2%
	n:	6	6	25	37
	Yok	16.2%	16.2%	67.6%	100.0%
		54.5%	35.3%	83.3%	63.8%
Ciddi morbidite olmaksizin sağkalım	n:	6	12	21	39
	Var	15,8%	30,8%	53,9%	100.0%
		22,2%	41,4%	60%	42.9%
	n:	21	17	14	52
	Yok	40,4%	32,7%	27%	100.0%
		77,8%	58,6%	40%	57.1%
Ölüm	n:	15	11	4	30
	Var	50.0%	36.7%	13.3%	100.0%
		55.6%	37.9%	11.4%	33.0%
	n:	12	18	31	61
	Yok	19.7%	29.5%	50.8%	100.0%
		44.4%	62.1%	88.6%	67.0%

Çalışmaya katılan hastaların 26'sı (%15,6) 24 hafta altında, 121'i (%72,5) 24^o-31^o haftada, 20'si (%12) 32^o-34^o haftada doğum yaptı. 24 haftadan önce doğanların 11'i (%42,3), 24^o-31^o hafta olanların 93'ü (76.9%) ve 32-34 haftada olanların 11'i (%55) sezaryen doğum ile gerçekleşti. Doğum şekli açısından karşılaştırıldığında sezaryen doğum oranı doğum haftası 24^o-31^o olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı(Tablo 20, p:0.001).

Tablo 20: Doğum Haftasına Göre Gruplandırılan PPRM Tanılı Hastalar Arasında Doğum Şeklinin Karşılaştırılması

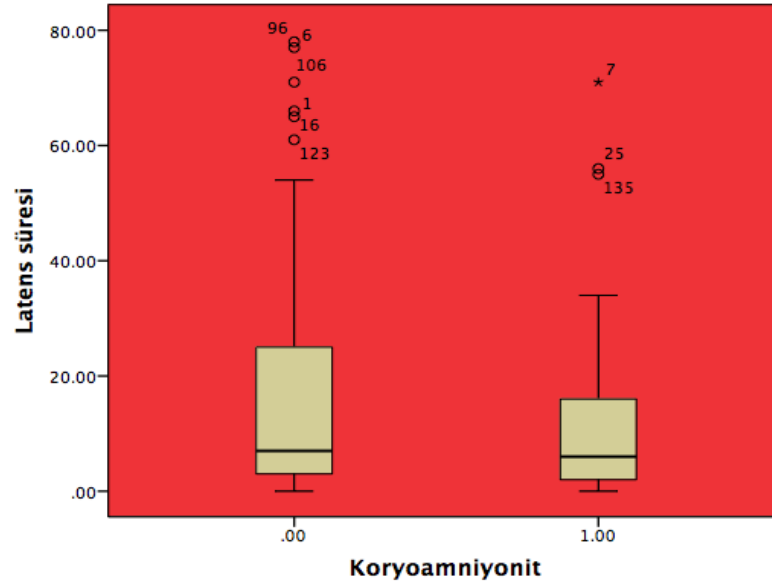
Doğum Şekli	PPROM Doğum Haftası			Total	P Değeri
	<24	24 ^o -31 ^o	32 ^o -34 ^o		
n:	15	28	9	52	
Vajinal Doğum	28.8%	53.8%	17.3%	100.0%	
	57.7%	23.1%	45.0%	31.1%	
n:	11	93	11	115	
Sezaryen Doğum	9.6%	80.9%	9.6%	100.0%	0,001
	42.3%	76.9%	55.0%	68.9%	
n:	26	121	20	167	
Total	15.6%	72.5%	12.0%	100.0%	
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Yapılan çalışmada 2 (%1,2) hastada uterin rüptür, 11 (%6,6) hastada postpartum atoni, 7 (%4,2) hastada sepsis, 46 (%27,5) hastada koryoamniyonit, 4 (%2,4) hastada endometrit, 7 (%4,2) hastada yara yeri enfeksiyonu ve 18 (%10,8) hastada plasenta retansiyonu nedeniyle küretaj ihtiyacı saptandı. Doğum haftasına göre atoni, uterin rüptür, sepsis, koryoamniyonit, endometrit, yara yeri enfeksiyonu oranları benzer izlendi (tablo 21, p>0,05). Rest plasenta nedenli küretaj ihtiyacı 24 haftadan önce doğum yapan hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek izlendi(tablo 21, p:0,007).

Tablo 21: PPROM Doğum Haftasına Göre Gruplandırılan PPROM Tanılı Hastalar Arasında Maternal Komplikasyon Karşılaştırılması

Maternal Komplikasyon		PPROM Doğum Haftası			Total	P Değeri
		<24°	24°-31°	32°-34°		
Uterin rüptür	n:	1	1	0	2	0,4
	Var	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%	
		3.8%	0.8%	0.0%	1.2%	
	n:	25	120	20	165	
	Yok	15.2%	72.7%	12.1%	100.0%	
		96.2%	99.2%	100.0%	98.8%	
Atoni	n:	2	8	1	11	0,9
	Var	18.2%	72.7%	9.1%	100.0%	
		7.7%	6.6%	5.0%	6.6%	
	n:	24	113	19	156	
	Yok	15.4%	72.4%	12.2%	100.0%	
		92.3%	93.4%	95.0%	93.4%	
Sepsis	n:	1	5	1	7	0,9
	Var	14.3%	71.4%	14.3%	100.0%	
		3.8%	4.1%	5.0%	4.2%	
	n:	25	116	19	160	
	Yok	15.6%	72.5%	11.9%	100.0%	
		96.2%	95.9%	95.0%	95.8%	
Plasenta Retansiyonu Uterin Küretaj ihtiyacı	n:	7	11	0	18	0,007
	Var	38.9%	61.1%	0.0%	100.0%	
		26.9%	9.1%	0.0%	10.8%	
	n:	19	110	20	149	
	Yok	12.8%	73.8%	13.4%	100.0%	
		73.1%	90.9%	100.0%	89.2%	
Yara Yeri Enfeksiyonu	n:	1	6	0	7	0,6
	Var	14.3%	85.7%	0.0%	100.0%	
		3.8%	5.0%	0.0%	4.2%	
	n:	25	115	20	160	
	Yok	15.6%	71.9%	12.5%	100.0%	
		96.2%	95.0%	100.0%	95.8%	
Postpartum Endometrit	n:	1	2	1	4	0,6
	Var	25.0%	50.0%	25.0%	100.0%	
		3.8%	1.7%	5.0%	2.4%	
	n:	25	119	19	163	
	Yok	15.3%	73.0%	11.7%	100.0%	
		96.2%	98.3%	95.0%	97.6%	

Klinik Koryoamniyonit	Var	n:	8	33	5	46	0,9
			17.4%	71.7%	10.9%	100.0%	
			30.8%	27.3%	25.0%	27.5%	
	Yok	n:	18	88	15	121	
			14.9%	72.7%	12.4%	100.0%	
			69.2%	72.7%	75.0%	72.5%	



Şekil 2: Latens süresinin koryoamniyonit olan ve olmayan gruplardaki median değerleri koryoamniyonit olan ve olmayan hastalar arasında latens süresi istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Latens süresinin median değerleri şekil 2’de gösterilmiştir (Şekil 2, $p>0.05$).

Çalışmamızda 24 haftadan önce doğum yapan yenidoğanlarda ortalama doğum kilosu $583,3 \pm 63,2$, 1. Dakika APGAR $4,8 \pm 1,4$ ve 5. Dk APGAR $6,46 \pm 1,3$ olarak saptandı. 24^o-31⁶ hafta arasında doğum yapanlarda doğum kilosu $1034,5 \pm 384,5$, 1. Dk APGAR $5,45 \pm 1,5$ ve 5. dakika APGAR $7,32 \pm 1,2$ olarak saptandı. Doğum haftası 32^o-34^o olanlarda ortalama doğum ağırlığı $2007 \pm 551,5$, 1. dk APGAR $6,81 \pm 1,2$, 5. dk APGAR $8,38 \pm 0,8$ olarak izlendi. Doğum kilosu, 1. dk APGAR ve 5. dk APGAR açısından doğum haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Doğum kilosu, APGAR 1 ve APGAR 5 değerleri 32^o-34^o haftada doğum yapan hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (Tablo 22, sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo: 22 Doğum Haftalarına Göre Gruplandırılan Yenidoğanların Ağırlık ve APGAR Skorlarının Karşılaştırılması

Doğum Haftası		N	Mean	Std. Deviation	P Değeri
Doğum	<24	13	583.33	63.208	
Ağırlığı	24 ^o -31 ⁶	73	1034.57	384.528	
	32 ^o -34 ^o	18	2007.94	396.898	<0.001
APGAR1	<24	13	4,8	1.441	
	24 ^o -31 ⁶	73	5,45	1.573	
	32-34	18	6,81	1.223	<0.001
APGAR5	<24	13	6.46	1.391	
	24 ^o -31 ⁶	73	7.32	1.212	
	32 ^o -34 ^o	18	8.38	0.885	
	Total	104	7,37	1.289	<0.001

1 yıl boyunca takibi yapılan yaşayan 58 yenidoğanın 1'i (%1.7) 24 haftadan önce 45'i (%77.6) 24^o-31⁶ haftada ve 12'si (%20.7) 32^o-34^o hafta arasında doğdu. 1 yılın sonunda yaşayan yenidoğanlar arasında; RDS 24 hafta altında doğanlarda %100, 24^o-31⁶ hafta arasında doğanlarda %82.2 ve 32^o-34^o hafta arasında doğanlarda %50 oranında görüldü. Sepsis 24 hafta altında doğanlarda %100, 24^o-31⁶ arasında doğanlarda %62.2, 32^o-34^o hafta arasında doğanlarda %25 oranında görüldü. Yenidoğanlarda doğum haftaları arasında NEK (%10.3), RDS(%75.9), sepsis(%55.2), İVK(%24.1), iskelet deformitesi(%1.7), neonatal pnömoni(%29.3), ROP(%39,7), işitme kaybı(13.8) ve nörogelişimsel sorun(%25.9) açısından anlamlı fark izlenmedi(tablo:23, p>0,05). Yaşayan yenidoğanların 32'sine (%55.2) anemi nedeniyle ES transfüzyonu yapıldı. Es transfüzyonları yapılan yenidoğanların 1'i (%3.1) 24 hafta altında, 29'u (%90.6) 24^o-31⁶ hafta arasında, 2'si (%16.7) 32^o-34^o hafta arasında doğmuştur. 32^o-34^o haftada doğanlarda ES transfüzyon ihtiyacı diğer haftalarda doğanlara göre anlamlı düşük saptandı (Tablo 23, p:0,008).Yaşayan yenidoğanların 21'inde (%36.2) BPD gelişti. BPD gelişen hastaların 1'i (%4.8) 24 hafta altında, 19'u (%90.5) 24^o-31⁶ hafta arasında ve 1'i (%4,8) 32^o-34^o hafta arasında doğdu. BPD 24 hafta altında doğanlarda %100, 24^o-31⁶ hafta arasında doğanlarda %42.2 ve 32^o-34^o hafta arasında doğanlarda %8,3 oranında görüldü. PPRM doğum haftası 32^o-34^o olan grupta BPD diğer gruplara oranla anlamlı

düzeyde düşük saptandı (Tablo 23, p:0,04).

Çalışmamızda 24 gebelik haftasından önce doğanların 10'u (%90,9), 24^o-31^o gebelik haftasında doğanların 19'u (%29,2), 32-34 gebelik haftasında doğanların 1'i (%6,25) postpartum 1 yıl içerisinde öldü. Çalışmamızda 24 haftadan önce doğan ve yaşayan 1 yenidoğan mevcuttu. Bu yenidoğan da ciddi morbidite ile yaşamaktadır. 24^o-31^o gebelik haftasında doğanların 28'i (%43), 32-34 haftada doğanların 11'i (%73,3) ciddi morbidite olmaksızın yaşamaktadır.

Tablo 23: Doğum Haftalarına Göre Gruplandırılan PPRM Tanılı Hastalarda Yenidoğan Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Neonatal		PPROM Doğum Haftası			Total	P Değeri
Komplikasyon		<24	24-31 ^o	32-34		
ES Transfüzyonu	Var	n: 1	29	2	32	0,008
		3.1%	90.6%	6.3%	100.0%	
		100,00%	64.4%	16.7%	55.2%	
	Yok	n: 0	16	10	26	
		0.0%	61.5%	38.5%	100.0%	
		0.0%	35.6%	83.3%	44.8%	
Yenidoğan Sepsis	Var	n: 1	28	3	32	0,05
		3.1%	87.5%	9.4%	100.0%	
		100,00%	62.2%	25.0%	55.2%	
	Yok	n: 0	17	9	26	
		0.0%	65.4%	34.6%	100.0%	
		0.0%	37.8%	75.0%	44.8%	
İntraventriküler Kanama	Var	n: 1	11	2	14	0,2
		7.1%	78.6%	14.3%	100.0%	
		100,00%	24.4%	16.7%	24.1%	
	Yok	n: 0	34	10	44	
		0.0%	77.3%	22.7%	100.0%	
		0.0%	75.6%	83.3%	75.9%	
İskelet Deformitesi	Var	n: 0	1	0	1	0,9
		0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
		0.0%	2.2%	0.0%	1.7%	
	Yok	n: 1	44	12	57	
		1.8%	77.2%	21.1%	100.0%	
		100.0%	97.8%	100.0%	98.3%	
Neonatal Pnömoni	Var	n: 0	14	3	17	0,9
		0.0%	82.4%	17.6%	100.0%	
		0.0%	31.1%	25.0%	29.3%	

RDS	Yok	n:	1	31	9	41	0,06
			2.4%	75.6%	22.0%	100.0%	
			100.0%	68.9%	75.0%	70.7%	
	Var	n:	1	37	6	44	
			2.3%	84.1%	13.6%	100.0%	
			100.0%	82.2%	50.0%	75.9%	
ROP	Yok	n:	0	8	6	14	0,3
			0.0%	57.1%	42.9%	100.0%	
			0.0%	17.8%	50.0%	24.1%	
	Var	n:	1	19	3	23	
			4.3%	82.6%	13.0%	100.0%	
			100.0%	42.2%	25.0%	39.70%	
BPD	Yok	n:	0	26	9	35	0,04
			0.0%	74.3%	25.7%	100.0%	
			0.0%	57.8%	75.0%	60.3%	
	Var	n:	1	19	1	21	
			4.8%	90.5%	4.8%	100.0%	
			100.0%	42.2%	8.3%	36.2%	
NEK	Yok	n:	0	26	11	37	0,7
			0.0%	70.3%	29.7%	100.0%	
			0.0%	57.8%	91.7%	63.8%	
	Var	n:	0	4	2	6	
			0.0%	66.7%	33.3%	100.0%	
			0.0%	8.9%	16.7%	10.3%	
İşitme Kaybı	Yok	n:	1	41	10	52	0,3
			1.9%	78.8%	19.2%	100.0%	
			100.0%	91.1%	83.3%	89.7%	
	Var	n:	0	8	0	8	
			0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
			0.0%	17.8%	0.0%	13.8%	
Nörogelişimsel Sorun	Yok	n:	1	37	12	50	0,2
			2.0%	74.0%	24.0%	100.0%	
			100.0%	82.2%	100.0%	86.2%	
	Var	n:	1	12	2	15	
			6.7%	80.0%	13.3%	100.0%	
			100.0%	26.7%	16.7%	25.9%	
	Yok	n:	0	33	10	43	0,2
			0.0%	76.7%	23.3%	100.0%	
			0.0%	73.3%	83.3%	74.1%	

Çalışmaya katılan yenidoğanlardan 30'u (%33,0) vajinal yol ile 61'i(%52,5) sezaryen ile doğdu. Yenidoğanların 22'sinde (%24,2) intraventriküler kanama, 47'sinde (%51,6) sepsis, 23'ünde(%25,3) neonatal pnömoni saptandı. Doğum şeklinin sepsis, İVK ve neonatal pnömoni üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo 24, p>0.05).

Tablo 24: Doğum Şeklinin Yenidoğan Komplikasyonlarına Etkisi

Neonatal Komplikasyon		Doğum Şekli		Total	P Değeri
		NSD	CS		
Fetal Sepsis	n:	16	28	44	0,5
	Yok	36.4%	63.6%	100.0%	
		53.3%	45.9%	48.4%	
	n:	14	33	47	
	Var	29.8%	70.2%	100.0%	
		46.7%	54.1%	51.6%	
İntraventriküler Kanama	n:	23	46	69	0,9
	Yok	33.3%	66.7%	100.0%	
		76.7%	75.4%	75.8%	
	n:	7	15	22	
	Var	31.8%	68.2%	100.0%	
		23.3%	24.6%	24.2%	
Neonatal Pnömoni	n:	20	48	68	0,2
	Yok	29.4%	70.6%	100.0%	
		66.7%	78.7%	74.7%	
	n:	10	13	23	
	Var	43.5%	56.5%	100.0%	
		33.3%	21.3%	25.3%	

Çalışmamızda hastaların %19,8'si ilk 24 saatte doğum yaptı. Hastaların 46.7%'sinin latensi süresi 1 haftadan uzun saptandı. Çalışmaya katılan yenidoğanlarda latens süresi ES transfüzyonu ihtiyacı olanlarda 23.0±22.8, entübasyon ihtiyacı olanlarda latens süresi 12.4±15.8, sepsis olanlarda 13.06±16.5, neonatal pnömoni olanlarda 14.8±19.5 gün olarak saptanmıştır. Latens süresine göre

İVK, neonatal pnömoni, sepsis oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. ES transfüzyon ihtiyacı olanlarda latens süresi anlamlı yüksek izlendi(Tablo 25: p:0,001). Sepsis, neonatal pnömoni, İVK gelişen ve gelişmeyen hastalarda latens süresi anlamlı olarak farklı izlenmedi (tablo 25).

Tablo 25: PPRM Tanılı Hastalarda Latens Süresinin Neonatal Komplikasyonlara Etkisi

Neonatal Komplikasyonlar		n/(%)	LATENS	SD	P
ES Transfüzyonu	Var	46(50,5)	23,0667	22,8	0,001
	Yok	45(49,4)	9,6087	13,7	
Sepsis	Var	47(51,7)	13,0638	16,5	0,1
	Yok	44(48,3)	19,6	22,6	
Neonatal pnömoni	Var	23(25,2)	14,8	19,5	0,7
	Yok	68(74,7)	16,7	20,1	
İVK	Var	22(24,1)	14,8	17,7	0,7
	Yok	69(75,8)	16,72	20,6	

5. TARTIŞMA

PPROM, preterm doğumun en sık görülen sebebidir. Prematürite ve erken membran rüptürünün neden olduğu komplikasyonlar sebebiyle neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Erken membran rüptürü tüm gebeliklerin yaklaşık %0,4-%0,7'sinde 28 gebelik haftasından önce meydana gelmektedir. 28 haftadan önce koryoamniyotik membran rüptürü gelişen gebelerin yönetimi, acil doğuma karşılık devam eden gebeliğin yararları ve risklerinin bireysel değerlendirmesini gerektirir. Neonatal morbidite ve mortalitenin gebelik haftasına özgü riskleri ile konservatif yönetimin potansiyel yararları ve risklerinin net anlaşılması gerekmektedir (10). Bu risklerin net anlaşılması gebelik sürecinin yönetiminde yol gösterici olacaktır.

Literatürde 17 yaştan küçük olmak ve 35 yaşın üzerinde olmak PPRM risk faktörü olarak saptanmıştır(20). Van der Heyden ve arkadaşlarının yaptığı 13-27 gebelik haftası arasında tanı alan hastaların katıldığı çalışmada PPRM tanı haftaları arasında yaş 13-20 hafta arasında tanı alanlarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup; gravida, parite ve çoğul gebelik mevcudiyeti tanı haftaları arasında benzer olarak bulunmuştur. Herzlich ve arkadaşlarının yaptığı, 18-33 hafta arasında PPRM tanısı alan gebelerin PPRM tanı haftalarına göre sonuçlarını araştıran çalışmada yaş, gravida ve parite açısından PPRM tanı haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir(138). Çalışmamızda ortalama olarak 29,9±6,1 yıl, gravida 2,4±1,4 ve parite 0,8± 1 olarak bulundu. Herzlich ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde PPRM tanısı konulan gebelik haftaları arasında yaş, gravida ve parite karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Literatürde VKİ'nin preterm doğuma etkisi hakkında farklı sonuçlar elde eden çok sayıda çalışma mevcuttur. Hem yüksek VKİ hem düşük VKİ preterm eylem için risk faktörü olarak bildirilmiştir(139,140). Handler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ'si 35 kg/m² üzerinde olan hastaların preterm doğum oranları daha düşük saptanmıştır (141). Torloni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ'nin 35 üzerinde olması preterm doğum için risk faktörü olarak rapolanmıştır(140). Mercer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük VKİ (<19,8 kg/m²) PPRM için risk faktörü olarak saptanmıştır (139). Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

membran rüptürü 25 haftadan önce gerçekleşen hastalarda VKİ ortalama olarak $27 \pm 5,9$; 25 hafta sonrasında gerçekleşenlerde $26,4 \pm 6,2$ kg/m² saptanmıştır(142). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde ortalama VKİ $27,6 \pm 4,3$ kg/m² olarak bulunmuş olup, PPROM tanısının konulduğu gebelik haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda sezaryen ile doğum oranı %68,9 olarak bulundu. Benzer sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Högberg ve arkadaşları sezaryen ile doğum oranını 26-27 haftada doğanlarda %66, 23-25 haftada doğanlarda %38 olarak bildirmiştir(143). Newman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama doğum haftasının $24,5 \pm 4$ olduğu PPROM tanılı hastalarda sezaryen doğum oranı %50,8 saptanmıştır(144). Gezer ve arkadaşlarının yaptığı 228 PPROM tanılı tekil gebeyi dahil eden çalışmada sezaryen oranı %39,5 saptanmıştır ve PPROM tanısı konulduğundaki gebelik yaşına göre sezaryen oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir(127). Salman ve arkadaşlarının yaptığı 24-37 gebelik haftasındaki PPROM tanılı 465 gebeyi içeren çalışmada sezaryen ile doğum yapan grupta başvuru esnasındaki gebelik yaşı daha küçük saptanmıştır(145). Manuck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 25. gebelik haftasından önce PPROM tanısı alan hastalarda sezaryen doğum oranları; 25 hafta üzerinde tanı alanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur(142). Çalışmamızda Manuck ve arkadaşlarına benzer şekilde 24^o-25^o gebelik haftasında PPROM tanısı alanlarda sezaryen oranları diğer haftalarda tanı alanlara göre anlamlı yüksek çıktı. Çalışmamızdaki görülen yüksek sezaryen oranları daha önce doğum şekli sezaryen olan gebelerin oranının yüksek olmasıyla (%29,3) ve fetal distres (%7,2), plasenta dekolmanı (%10,8), kord ve ekstremité prolapsusu (%14,4), koryoamniyonit (%27,5) gibi acil doğum gerektiren komplikasyon oranlarının yüksek olması ile açıklanabilir.

Mercer ve arkadaşlarının yaptığı preterm doğum öyküsü olanlarda tekrarlayan preterm doğum riskinin araştırıldığı 1711 multipar gebenin katıldığı çalışmada hastaların %24'ünde PPROM öyküsü tespit edilmiştir(37). Deutch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18-24 hafta arası PPROM tanısı alanlarda gruplar arasında yaş, gravida, parite, preterm doğum öyküsü gruplar arasında benzer saptanmıştır(146). Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gruplar arasında maternal yaş, önceki doğum şekli, preterm doğum öyküsü, sigara kullanımı PPROM tanı haftaları arasında

karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir(142). Çalışmamızda hastaların sigara kullanım oranı %9, preterm eylem öyküsü %16,2, PPRM öyküsü %6,6 olarak saptandı. Sigara kullanımı ve preterm eylem öyküsü açısından PPRM tanı haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. PPRM öyküsü 24^o-25^o haftada %5,2 saptanmıştır ve PPRM tanısını diğer hafta gruplarında alanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Lykke ve arkadaşlarının yaptığı 1978-2007 yılları arasında Danimarka'daki tekiz gebelerin antepartum kanama açısından değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmada ilk trimester kanamalarının PPRM riskini ve 34 haftadan önce preterm doğum riskini arttırdığı saptanmıştır(147). Çalışmamızda antepartum kanama 69 (%41,3) hastada izlendi. Beklendiği gibi PPRM tanı haftası arttıkça antepartum kanama öyküsü oranı azaldı. Antepartum kanama PPRM tanı haftaları arasında karşılaştırıldığında 26^o-28^o haftada PPRM tanısı alan hastalarda diğer haftalarda tanı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Çalışmamızın retrospektif olup, sistemde kayıtlı mevcut verilerle yapılmış olması nedeniyle antepartum kanamanın ne zaman gerçekleştiği araştırılamadı. Daha geniş gruplarda prospektif olarak antepartum kanamanın gerçekleştiği gebelik zamanının PPRM gelişimine ve tanı haftasına etkisi araştırılabilir.

Literatürde yapılan çalışmalar çoğunlukla PPRM sonrası neonatal mortalite ve morbiditeye odaklanmıştır. Maternal komplikasyonlara ve bu komplikasyonların sonuçlarına değinen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 hafta üzerinde PPRM tanısı konulan gebelerde dekolman %7,9, endometrit %5,9, koryoamniyonit %12; 25 hafta altında tanı konulanlarda dekolman %10,6, endometrit %8,7, koryoamniyonit %16,4 olarak bulunmuştur ve çalışmada maternal komplikasyonlarda tanı haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir(142). Dotters-Katz ve arkadaşlarının yaptığı 14-23 hafta arasında PPRM tanısı konulan hastalarda maternal morbiditeyi araştıran çalışmada PPRM gelişen hastaların %14'ü en az 1 maternal komplikasyon yaşamıştır. Hastaların %4,6'sında endometrit, %1,2'sinde yara yeri enfeksiyonu, %1,2'sinde sepsis, %39'unda postpartum kanama meydana gelmiştir ayrıca hastaların %2,9'una plasenta retansiyonu nedeniyle uterin küretaj, %7,6'sında postpartum kan transfüzyonu gerekmiştir(11). Deutch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PPRM

tanısı konulan hastaların tanı haftaları arasında koryoamniyonit (%64,8), endometrit (%19), sepsis (%0,9), uterin küretaj (%7,6) açısından fark izlenmemiştir(146). Çalışmamızda PPRom tanısı konulan hastaların 78'inde (%46,7) en az bir maternal komplikasyon gelişirken 89'unda (%53,3) komplikasyon gelişmedi. Hastaların 46'sında (%27,5) klinik koryoamniyonit, 4'ünde (%2,4) endometrit, 7'sinde (%4,2) sepsis, 11'inde(%6,6) postpartum atoni, 2'sinde (%1,2) uterin rüptür ve 7'sinde (%4,2) yara yeri enfeksiyonu görüldü. Ayrıca hastaların %10,8'ine plasenta retansiyonu nedeniyle uterin küretaj yapıldı. Komplikasyon gelişen hastaların 8'i (%21,6) 22^o-23^o haftada, 17'si (%45,9) 24^o-25^o haftada, 12'si (%32,4) 26^o-28^o gebelik haftasında PPRom tanısı aldı. Maternal komplikasyon gelişimi açısından PPRom tanı haftaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadı.

Newman ve arkadaşlarının yaptığı 23-27 hafta arasında doğum yapan gebelerde yapılan çalışmada koryoamniyonit 23-24 haftada doğum yapanlarda %33,8, 25-27 haftada %42 olarak izlenmiştir(144). Deutch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18-22 hafta arasında PPRom tanısı konulan hastalarda uterin küretaj ihtiyacı artmıştır(146). Çalışmamızda komplikasyon gelişen hastaların doğum haftalarına göre karşılaştırıldığında koryoamniyonit (%27,5), atoni (%6,6), uterin rüptür (%1,2), sepsis (%4,2), endometrit (%2,4) ve yara yeri enfeksiyonu (%4,2) oranları benzer izlenmiştir. Çalışmamıza katılan hastalarda koryoamniyonit (%27,5) en sık görülen maternal komplikasyon oldu. Koryoamniyonit 24 haftadan önce doğum yapan gebelerin 8'inde (%30,8), 24^o-31^o hafta arasında doğum yapanların 33'ünde (%27,3) ve 32^o-34^o hafta arasında doğum yapanların 5'inde (%10,9) saptandı. Çalışmamızda 18 (%10,8) hastanın plasenta retansiyonu nedeniyle uterin küretaj ihtiyacı oldu. PPRom doğum haftaları arasında 24 hafta altında doğum yapan hastalarda diğer haftalarda doğum yapanlara oranla plasenta retansiyonu nedeniyle küretaj ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Fransız EPIPAGE-2 çalışmasında 22-25 haftalarda PPRom tanısı alan hastalarda hastaların %5,6'sında MDF olmuştur. Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dekolman 25 hafta altında tanı alanlarda %10,6; 25 hafta üzerinde tanı alanlarda %7,9 saptanmıştır(148). Gezer ve arkadaşlarının yaptığı 228 PPRom tanılı hastanın katıldığı çalışmada FD oranı %14 saptanmıştır(127) Çalışmamızda hastaların 109'unda (%65,3) fetal komplikasyon gelişmezken; 39'unda (%34,7) fetal

komplikasyon gelişti. Ekstremitte prolapsusu en sık görülen fetal komplikasyon oldu. 19'unda (%11,4) ekstremitte prolapsusu, 18'inde (%10,8) plasenta dekolmanı, 5'inde (%3,0) kord prolapsusu, 12'sinde (%7,2) fetal distress, 10'unda (%6) MDF görüldü. PPRom tanı haftası fetal komplikasyon ilişkisi karşılaştırıldığında Fetal distress 26^o-28^o haftada anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Plasenta dekolmanı 24^o-25^o haftada tanı konulan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Latensi süresi gebelik yaşı arttıkça azalmaktadır. Literatürde PPRom tanı haftası ve latensi süreleri arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir(142). Peaceman ve arkadaşlarının yaptığı 32 haftadan önce PPRom olan hastalarda latensi süresini değerlendiren çalışmada ortalama tanı haftası 28,2 ve median latensi süresi ortalama 9 gün olarak saptanmıştır ve haftalar arasında benzerdir. Ancak yine aynı çalışmada 29, 30 ve 31 gebelik haftalarında PPRom olan hastalarda latensi süresi istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır(149). Herzlich ve arkadaşlarının yaptığı 17-33 hafta PPRom olan gebelerin PPRom tanı haftalarına göre sonuçlarını araştıran çalışmada ortalama PPRom haftası 27.1 ± 4.2 hafta saptanmıştır. Ortalama latensi süresi 16 ± 21.8 gün saptanmıştır.27 haftadan sonra PPRom tanısı alanlarda latensi süresi diğer gruplara göre anlamlı düşük saptanmıştır(138). Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken PPRom(<25 h) olanlarda latensi süresi ortalama $20 \pm 20,2$ geç PPRom (>25 h) olanlarda $10,4 \pm 10,7$ olarak saptanmıştır. Erken gebelik haftalarında PPRom olanların latensi süresinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır(142). Lorthe ve ark yaptığı çalışmada ortalama gebelik yaşı 24 hafta iken PPRom tanısı konulmuştur. Çalışmada latensinin 0,5 ile 145 gün arasında değiştiği ve PPRom tanısı konulan gebelik haftasına göre anlamlı farklılık göstermediği izlenmiştir(148). Deutch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Doğum haftaları arasında latensi süresi benzerdir(146) Çalışmamızda ortalama PPRom tanı haftası 25 hafta, latensi süresi 22^o-23^o haftada 16,7 gün, 24^o-25^o haftada 15,8 gün, 26^o-28^o haftada 14,2 gün olarak izlendi, ancak PPRom tanı haftası ve latensi süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmalarda ileri gebelik haftalarında latensi süresinin erken gebelik haftalarına oranla kısaldığı saptanmıştır(142). Ancak yaşam sınırında veya sınıra yakın haftalarda yapılan çalışmalarda latensi süresinin haftalar arasında anlamlı değişmediği görülmektedir. Çalışmamıza dahil etmediğimiz 28 hafta üzerinde PPRom tanısı konulan hastalarda

latensi süresinin daha kısa olacağını düşünmekteyiz. Bu hipotezi doğrulamak için 3. Trimester gebelerin de dahil edildiği daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gezer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APGAR 1 ve APGAR 5 skorları erken gebelik haftasında daha düşük saptanmıştır(127). Herzlich ve arkadaşlarının yaptığı 18-33 hafta PPRM olan gebelerin PPRM tanı haftalarına göre sonuçlarını araştıran çalışmada tanı haftası arttıkça APGAR 1, APGAR 5 skorları, doğum ağırlığı ve sağ kalım oranları artmaktadır(146). Çalışmamızda da beklendiği gibi fetal ağırlık, APGAR 1 ve APGAR 5 ile tanı haftası arasında anlamlı ilişki saptandı. Fetal ağırlık, APGAR 1 ve APGAR 5 26^o-28^o haftada tanı alan grupta anlamlı yüksek görüldü.

Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 hafta altında PPRM olanlarda doğum kilosu anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmada 25 hafta altında NEK %16,6i, ROP %50.2, BPD %49,1, İVK %29,5; 25 haftanın üzerinde PPRM olanlarda NEK %7,1, ROP %15,1, BPD%10,1, İVK %19,4 oranlarında saptanmıştır(142). Deutsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PPRM tanı haftasının artmasıyla neonatal morbiditelerde (İVK, ROP, NEK, Sepsis) anlamlı artış izlenmemiştir(146). Gezer ve arkadaşlarının yaptığı PPRM tanılı hastalarda yapılan çalışmada RDS %30, İVK %11,4, sepsis %13,6, NEK %0,4 neonatal pnömoni %7 olarak saptanmıştır(127) Herzlich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 haftadan önce doğan bebeklerde sağkalım %79.2 ve 24-27 hafta PPRM olan grupta sağ kalım %88.9, 28-33 olan grupta %100 bulunmuştur. Aynı çalışmada 24 haftadan önce PPRM olanların 24-27 hafta arasında PPRM olanlara göre benzer oranda ciddi komorbiditeler (İVK,BPD,NEK,ROP,BPD) yaşadığı saptanmıştır(138). Çalışmamızda takip edilen yenidoğanların 32'sinde (%55,2) sepsis, 44'ünde (%75,9) RDS, 6'sında NEK(%10,3), 21'inde BPD(%36,2), 8'inde(%13,5) işitme kaybı, 15'inde (%25,9) nörogelişimsel sorun, 14'ünde (%24,1)İVK, 17'sinde(%29,3) neonatal pnömoni ve 23'ünde(%39,7) ROP saptandı. Hastaların 32'sinde (%55,2) prematüre anemisi nedeniyle ES transfüzyonu yapıldı. PPRM tanı haftaları arasında NEK, sepsis, ROP, neonatal pnömoni, işitme kaybı İVK, RDS, nörogelişimsel sorun arasında anlamlı fark izlenmedi. PPRM haftası ile neonatal komplikasyon ilişkisine

bakıldığında 24^o-25^o hafta aralığında PPRom tanısı alanlarda ES transfüzyon ihtiyacı anlamlı derecede yüksek izlendi.

Deutch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağkalım 22 haftada %22,2, 23 haftada % 44,8 saptanmıştır(146). Van der Hayden ve arkadaşlarının yaptığı ≥ 24 -27 hafta arasında PPRom tanısı alan hastaların katıldığı çalışmada morbidite olmaksızın survival %37 saptanmıştır(150). Manuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 haftanın altında PPRom tanısı alanlarda mortalite %16,7 ve morbiditesiz sağ kalım oranı %24,4 saptanmıştır; 25 haftanın üzerinde PPRom tanısı konulan hastalarda mortalite %2 ve morbiditesiz sağ kalım oranları %78,2 saptanmıştır. Aynı çalışmada 25 hafta üzerinde PPRom tanısı alan hastalarda, 25 hafta altında PPRom tanısı alan hastalara göre mortalite anlamlı düzeyde düşük ve morbidite olmaksızın sağ kalım oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(142). Gezer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama neonatal mortalite 17.5%, tanı grupları arasında 28 haftada %53.6, 29-32 haftada 8.4%, 33 haftada 3.4% saptanmıştır; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(127). EPIPAGE-2 çalışmasında PPRom tanısını 22 haftada tanı alanlarda sağ kalım %31,1, morbiditesiz sağ kalım %23,3 ve 22-25 haftalarda PPRom tanısı alan hastalarda yapılan çalışmada %5,6 MDF, sağ kalım %68,2, morbiditesiz sağ kalım %51,6 olarak bildirilmiştir(148). Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanların 33'ü (%36,3) doğum sonrası 1 yıl içerisinde öldü. 58'i (%63,7) 1 yıl sonunda yaşamaya devam etmektedir. Ciddi morbidite olmaksızın sağkalım 39 (%42,9) yenidoğanda saptandı. Hastaların 15'i (%50) 22^o-23^o haftada, 11'i (%36,7) 24^o-25^o haftada, 4'ü (%13,3) 26^o-28^o haftada öldü. 22^o-23^o haftada mortalite %55,6, 24^o-25^o haftada %37,9, 26^o-28^o haftada %11,4 saptandı. Morbiditesiz sağ kalım 22^o-23^o haftada PPRom tanısı alanlarda %22,2, 24^o-25^o haftada tanı alanlarda %41,4, 26^o-28^o haftada %60 olarak saptandı. PPRom tanı haftaları ile 1 yıllık morbiditesiz sağ kalım ve sağ kalım arasında PPRom tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. PPRom tanısı 26^o-28^o haftada konulan hastalarla morbidite olmaksızın sağ kalım anlamlı düzeyde yüksek; mortalite oranı anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, morbidite olmaksızın sağkalım 24 haftada doğanlar için %42,4, 28 haftada doğanlar için %78,3 ve term dönemde doğanlar için

%97,2 olarak saptanmıştır(151). Patel ve arkadaşlarının yaptığı 22,248 aşırı preterm yenidoğanın katıldığı çalışmada aşırı preterm doğan bebeklerde mortalite oranı %27,3 saptanmıştır (66). Ancel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23-26 hafta arasında doğan bebeklerde İVK %12,9, BPD %25,6, ROP %6, NEK % 5,1 saptanmıştır. Morbiditesiz sağ kalım 23 haftada %0, 24 haftada 11.6%, 25 haftada %30,0, 26 haftada %47.5, 27 -31 hafta arasında %81.3 ve 32-34 hafta arasında %96.8 saptanmıştır. Aynı çalışmada 24 haftadan önce doğan bebeklerde sağkalım %0,7, 24 haftada doğanlarda %31.2, 25 haftada doğanlarda 59,1%, 26 haftada doğanlarda 75.3%, 27-31 hafta arasında doğanlarda 93.6% ve 32-34 arasında doğanlarda 98.9% saptanmıştır (7). 1 yıl sonunda sağ kalan 58 yenidoğanın 1'i <24^o haftada, 45'i 24^o-31^o haftada ve 12'si 32^o-34^o haftada doğdu. Bu 21'inde (%36,2) BPD gelişmiştir. BPD gelişimi 32^o-34^o haftada doğan hastalarda, daha küçük gebelik haftasında doğanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük saptandı. Hastaların 32'sine (%55,2) ES transfüzyonu yapılmıştır. Doğum haftaları arasında ES transüzyonu ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. 32^o-34^o gebelik haftasında doğanlarda beklendiği gibi ES transüzyon ihtiyacı anlamlı düşük saptandı. Doğum haftaları arasında diğer neonatal komplikasyonlar (NEK, RDS, sepsis, İVK, iskelet deformitesi, neonatal pnömoni, RDS, ROP, işitme kaybı, nörogelişimsel sorun) açısından anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızda 24 gebelik haftasından önce doğanların 10'u (%90,9), 24^o-31^o gebelik haftasında doğanların 19'u (%29,2), 32-34 gebelik haftasında doğanların 1'i (%6,25) postpartum 1 yıl içerisinde öldü. Çalışmamızda 24 haftadan önce doğan 1 yenidoğan vardı. Bu yenidoğan da ciddi morbidite ile yaşamaktadır. 24^o-31^o gebelik haftasında doğanların 28'i (%43), 32-34 haftada doğanların 11'i (%73,3) ciddi morbidite olmaksızın yaşamaktadır. Doğum haftalarına göre yenidoğan komplikasyonu ve mortalite oranlarımız yüksek gelirli ülkelere göre düşük saptandı. Yüksek yenidoğan mortalite ve morbiditesi, maternal koryoamniyonit oranlarımızın yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Reddy ve arkadaşlarının yaptığı 4352 tekil 24^o-31^o haftalar arasında doğum yapan hastalarda NEK, İVK, neonatal pnömoni, sepsis ve RDS oranları arasında doğum şekli açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (153). Çin'de yapılan 2756 24-37 gebelik hafta arasında PPROM olan yenidoğanın katıldığı çalışmada yenidoğan mortalitesi %2,54 saptanmıştır ve 24-28 hafta PPROM olanlarda vajinal yol ile

doğum yapmanın RDS, sepsis, neonatal pnömoni, asfiksi riskinde ve neonatal mortalitede sezaryen ile doğuma kıyasla artışa sebep olmadığı saptanmıştır(154). Bizim de çalışmamızda yenidoğanlardan 30'u (%33,0) vajinal yolla, 61'i (%52,5) sezaryen ile doğdu. Yenidoğanların 46'inde (%50,5) ES transfüzyonu ihtiyacı, 22'sinde (%24,2) intraventriküler kanama, 47'sinde (%51,6) sepsis, 23'ünde(%25,3) neonatal pnömoni saptandı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubumuzda doğum şeklinin neonatal komplikasyonlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların sadece %33 'ünün latensi süresi 1 haftanın üzerinde izlenmiştir(155). Mercer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde PPRM tanısı alan hastaların %76'sının 1 hafta içerisinde doğum yaptığı saptanmıştır(29). Drassinower ve arkadaşlarının yaptığı 1596 vakayı içeren çalışmada uzun süreli PPRM ile neonatal sepsis riskinin artmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 4 haftadan latensi süresinin, neonatal sepsis riskinin azalmasıyla ilişkilendirildi(156). Bizim çalışmamızda hastaların %19,8'si ilk 24 saatte doğum yaptı. Hastaların 46.7%'sinin latensi süresi 1 haftadan uzun olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlarda latens süresi, sepsis olanlarda $13.06 \pm 16,5$, neonatal pnömoni olanlarda $14,8 \pm 19,5$ gün ve İVK olanlarda $14,8 \pm 17,7$ saptandı. Latens süresine göre İVK, neonatal pnömoni, sepsis oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

28 haftanın altında meydana gelen PPRM maternal, fetal ve neonatal mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkilemektedir. Çalışmamızda 22-28 hafta arasında PPRM olan gebelerde maternal fetal ve neonatal komplikasyonların görülme oranlarını ve bu komplikasyonlar ile ilişkili olan parametreleri ortaya koymayı amaçladık. Sevk edilen yenidoğanların olması hasta sayımızı azalttı ve tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi dosya verileri ile sınırlı kaldık. Hastalarımızı Tanı haftasına göre 22-23⁶, 24-25⁶, 26⁰-28⁰ olarak sınıfladığımızda; gruplar arasında demografik veriler arasında fark olmadığını ve doğum şeklinin demografik verilerden etkilenmediğini gözlemledik. 28 haftanın altında PPRM meydana geldiğinde sezaryen doğum oranlarını(%68,9) önemli ölçüde arttırdığı sonucuna ulaştık. PPRM tanı ve doğum haftasının doğum şeklini etkilemediğini ancak tanı haftaları arasında en yüksek sezaryen oranlarının 24-25⁶ haftada tanı konulanlar ve 24⁰-31⁶ hafta arasında doğum yapanlar olduğunu saptadık. Antepartum kanama yaşamayan gebelerin daha geç haftalarda PPRM olduğunu, PPRM öyküsü olanların 24-25+6 hafta aralığında PPRM olma ihtimalinin diğer gruplara göre daha düşük olduğunu bulduk. Obstetrik ve jinekolojik öykü PPRM tanı grupları arasında farklılık göstermedi. Tanı haftası grupları arasında maternal komplikasyon gelişimi açısından farklılık izlemedik. Ancak PPRM doğum grupları arasında 24 hafta öncesinde doğanlarda plasenta retansiyonu nedeni uterin küretaj ihtiyacını diğer haftalara oranla yüksek saptadık. En sık gördüğümüz maternal komplikasyon koryoamniyonit (%27,5) oldu. Tanı haftaları arasında fetal komplikasyon gelişimi açısından farklılık izlemedik. En sık görülen fetal komplikasyon ekstremité prolapsusu oldu. Çalışma grubumuzda PPRM tanı haftaları arasında latens süresini benzer bulduk. Latens süresinin koryoamniyonit olan ve olmayan grupta benzer olduğunu gözlemledik. Tanı haftası ve doğum haftasındaki gebelik yaşı arttıkça yenidoğanın ağırlık, APGAR 1, APGAR 5 parametrelerinin arttığını saptadık. Kan transfüzyonu ve BPD gelişimini 26⁰-28⁰ haftada tanı alanlarda en düşük saptadık. Diğer neonatal komplikasyonların tanı haftaları arasında benzer oranlarda olduğunu gözlemledik. En sık yenidoğan komplikasyonunun RDS olduğunu gözlemledik. Vajinal doğum ve sezaryen doğum arasında sepsis, İVK, neonatal pnömoni oranları

arasında fark saptamadık. Mortalitenin en yüksek 22^o-23⁶ haftada tanı alanlarda, morbiditesiz sağ kalımın en yüksek 26^o-28^o haftada tanı alanlarda olduğunu saptadık.

Sonuç olarak erken gebelik haftalarında membran rüptürü meydana geldiğinde büyük oranda neonatal morbidite ve mortaliteyi etkilemekle birlikte maternal komplikasyonlarda da önemli ölçüde artışa sebep olmaktadır. PPRM haftası ne kadar küçükse maternal fetal ve neonatal komplikasyonlarla karşılaşılma ihtimali o kadar artar. Biz çalışmamızda PPRM gebeliklerin yönetim ve tedavisine önemli ölçüde katkıda bulunacak ve hastalara yeterli danışmanlığı sağlayacak hastanemize ait bilgilere ulaştık. Ancak çalışmamızdaki veriler daha geniş hasta gruplarında çocukluk çağına ait sonuçların da dahil edildiği, hastalara güncel PPRM rehberlerine göre uygun yönetimin yapıldığı çok merkezli prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):11–22.
2. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes: Current Approaches to Evaluation and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005 Sep 1;32(3):411–28.
3. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, Management, and Outcomes of Preterm Prelabour Rupture of the Membranes of Women in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2005 Jun 1;27(6):547–53.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan;371(9606):75–84.
5. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Jan 31];122(4):918–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084566/>
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
7. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar 1;169(3):230.
8. Lee JY, Ahn TG, Jun JK. Short-Term and Long-Term Postnatal Outcomes of Expectant Management After Previabie Preterm Premature Rupture of Membranes With and Without Persistent Oligohydramnios. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Nov;126(5):947–53.
9. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, Management, and Outcomes of Preterm Prelabour Rupture of the Membranes of Women in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2005 Jun;27(6):547–53.
10. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Sep;201(3):230–40.
11. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, et al. Maternal Morbidity After Previabie Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jan;129(1):101–6.
12. Kurkinen-Räty M. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 1998 Sep;92(3):408–15.
13. ARIAS F, VICTORIA A, CHO K, KRAUS F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 1997 Feb;89(2):265–71.

14. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Aug;128(2):313–20.
15. Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Mar;135(3):e80–97.
16. Lockwood CJ, Copel J, Moore T. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine, 9th Edition. 9th ed. 2022.
17. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. In: Mackeen AD, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
18. Tchirikov M, Zhumadilov Z, Winarno AS, Haase R, Buchmann J. Treatment of Preterm Premature Rupture of Membranes with Oligo-/Anhydramnion Colonized by Multiresistant Bacteria with Continuous Amnioinfusion and Antibiotic Administrations through a Subcutaneously Implanted Intrauterine Port System: A Case Report. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(1):71–6.
19. Parry S, Strauss JF. Premature Rupture of the Fetal Membranes. *New England Journal of Medicine*. 1998 Mar 5;338(10):663–70.
20. Tchirikov M, Schlubritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med*. 2018 Jul 26;46(5):465–88.
21. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Maternal Diseases Complicating Pregnancy: Diabetes, Tumors, Preeclampsia, Lupus Anticoagulant. In: *Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 495–555.
22. ten Broek CMA, Bots J, Varela-Lasheras I, Bugiani M, Galis F, Van Dongen S. Amniotic fluid deficiency and congenital abnormalities both influence fluctuating asymmetry in developing limbs of human deceased fetuses. *PLoS One*. 2013;8(11):e81824.
23. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics*. 25th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
24. Suliburska J, Kocylowski R, Komorowicz I, Grzesiak M, Bogdański P, Barańkiewicz D. Concentrations of Mineral in Amniotic Fluid and Their Relations to Selected Maternal and Fetal Parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Jul 7;172(1):37–45.
25. Calleja-Agius J, Muttukrishna S, Jauniaux E. The effect of coelomic fluid on the production of cytokines by the first trimester human placenta. *Placenta*. 2011 Nov;32(11):893–900.
26. Beall MH, van den Wijngaard JPHM, van Gemert MJC, Ross MG. Amniotic Fluid Water Dynamics. *Placenta*. 2007 Aug;28(8–9):816–23.
27. Locatelli A, Zagarella A, Toso L, Assi F, Ghidini A, Biffi A. Serial assessment of amniotic fluid index in uncomplicated term pregnancies: prognostic value of amniotic fluid reduction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Apr;15(4):233–6.

28. Ott WJ. Reevaluation of the relationship between amniotic fluid volume and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):1803–9; discussion 1809.
29. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstetrics & Gynecology.* 2003 Jan 1;101(1):178–93.
30. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016 Jun 1;42:59–73.
31. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):914–20.
32. MAYMON E, ROMERO R, PACORA P, GOMEZ R, ATHAYDE N, EDWIN S, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):94–9.
33. Gratacós E, Sanin-Blair J, Lewi L, Toran N, Verbist G, Cabero G, et al. A Histological Study of Fetoscopic Membrane Defects to Document Membrane Healing. *Placenta.* 2006 Apr 1;27(4–5):452–6.
34. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015 Aug 13;28(12):1394–409.
35. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D’Antonio F. Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Obstet Gynecol Surv.* 2015 Jun;70(6):369–71.
36. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988 Oct;12(4):262–79.
37. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Ianis 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 1;181(5):1216–21.
38. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers C V., et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct 1;165(4):1111–5.
39. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):157–67.
40. McDonald HM, O’Loughlin JA, Jolley PT, Vigneswaran R, McDonald PJ. Changes In Vaginal Flora During Pregnancy And Association With Preterm Birth. *Journal of Infectious Diseases.* 1994 Sep 1;170(3):724–8.

41. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Apr;174(4):1354–60.
42. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1):130–7.
43. Stone WL, Bailey B, Khraisha N. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014 Jun 1;6(2):318–28.
44. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *The Lancet*. 1998 Jan;351(9098):242–7.
45. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy Loss Rates After Midtrimester Amniocentesis. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Nov;108(5):1067–72.
46. Margioulas-Siarkou C, Karkanaki A, Kalogiannidis I, Petousis S, Dagklis T, Mavromatidis G, et al. Operator experience reduces the risk of second trimester amniocentesis-related adverse outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Jul;169(2):230–3.
47. Petersen SG, Gibbons KS, Luks FI, Lewi L, Diemert A, Hecher K, et al. The Impact of Entry Technique and Access Diameter on Prelabour Rupture of Membranes Following Primary Fetoscopic Laser Treatment for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(2):100–9.
48. Tchirikov M, Bapayeva G, Zhumadilov ZSh, Dridi Y, Harnisch R, Herrmann A. Treatment of PPROM with anhydramnion in humans: first experience with different amniotic fluid substitutes for continuous amnioinfusion through a subcutaneously implanted port system. *jpme*. 2013 Nov 1;41(6):657–63.
49. CHAULEUR C, ROCHIGNEUX S, SEFFERT P, CHENE G, BILLIEMAZ K, COLLET F. Neonatal outcomes and four-year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009 Jul 31;88(7):801–6.
50. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Obstet Gynecol Surv*. 2015 Jun;70(6):369–71.
51. Adama van Scheltema PN, In't Anker PS, Vereecken A, Vandenbussche FPHA, Deprest JA, Devlieger R. Biochemical Composition of Fluids for Amnioinfusion during Fetoscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(4):227–30.
52. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of Placental Alpha-Microglobulin-1 in Cervicovaginal Discharge to Diagnose Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2007 Mar;109(3):634–40.

53. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, De la Calle A, Deput-Rampon C, Cabrol D, et al. Analyse comparative de deux tests diagnostiques de rupture prématurée des membranes dans les sécrétions cervico-vaginales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Nov;40(7):651–6.
54. Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J, Bürki N, Lapaire O, Hösli I. Placental α -microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jan 8;285(1):21–5.
55. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical–vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005 Aug;121(2):159–63.
56. Abdelazim IA, Makhoulf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Apr 30;285(4):985–9.
57. Adekola H, Gill N, Sakr S, Hobson D, Bryant D, Abramowicz JS, et al. Outcomes following intra-amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabor rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Feb 16;29(4):544–9.
58. Beckmann M, Wiegatz I, Dereser M, Baier P, Born H. Diagnostik des Blasensprungs: Vergleich des vaginalen Nachweises von fetalem Fibronectin und der intraamniotischen Injektion von Indigo Carmine. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1993 Feb 18;53(02):86–91.
59. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 2016 Jun 5;13(2):62–6.
60. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A Case–Control Study of Chorioamnionic Infection and Histologic Chorioamnionitis in Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 1988 Oct 13;319(15):972–8.
61. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes Among Extremely Low-Gestational-Age Neonates. *JAMA Pediatr*. 2014 Feb 1;168(2):137.
62. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *J Am Osteopath Assoc*. 2004 Dec;104(12):537–42.
63. Guise J, Duff P, Christian J. Management of Term Patients with Premature Rupture of Membranes and an Unfavorable Cervix. *Am J Perinatol*. 1992 Jan 4;9(01):56–60.
64. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *The Lancet*. 1995 Nov;346(8985):1271–9.

65. Margato MF, Martins GLP, Passini Júnior R, Nomura ML. Previaible preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun 28;285(6):1529–34.
66. Patel R. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016 Jan 22;33(03):318–28.
67. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039.
68. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos E V., Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):982-986.e2.
69. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol*. 2000 Sep;27(3):681–96.
70. Brown MS, Phibbs RH, Garcia JF, Dallman PR. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):612–7.
71. Stockman JA, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey RE. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr*. 1984 Nov;105(5):786–92.
72. Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev*. 1998 Jun;12(2):106–14.
73. Widness JA, Schmidt RL, Sawyer ST. Erythropoietin transplacental passage--review of animal studies. *J Perinat Med*. 1995;23(1–2):61–70.
74. Schneider H, Malek A. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin. *J Perinat Med*. 1995;23(1–2):71–6.
75. Malek A, Sager R, Eckardt KU, Bauer C, Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system. *Pflugers Arch*. 1994 May;427(1–2):157–61.
76. Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2020 Apr;109(4):679–87.
77. Puia-Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, Daniel CJ, Kumar KR, Athavale K, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2019 Dec;39(12):1670–5.
78. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews*. 2008 Nov 1;9(11):e520–5.
79. KAPLAN E, HSU KS. Determination of erythrocyte survival in newborn infants by means of Cr51-labelled erythrocytes. *Pediatrics*. 1961 Mar;27:354–61.
80. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev*. 2001 Nov;65 Suppl:S75-81.
81. Zagol K, Lake DE, Vergales B, Moorman ME, Paget-Brown A, Lee H, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):417-421.e1.

82. Hibbard JU, Hibbard MC, Ismail M, Arendt E. Pregnancy outcome after expectant management of premature rupture of the membranes in the second trimester. *J Reprod Med.* 1993 Dec;38(12):945–51.
83. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 May;170(5):1359–64.
84. LAURIA M, GONIK B, ROMERO R. Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstetrics & Gynecology.* 1995 Sep;86(3):466–75.
85. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Villa RL, Finkbeiner W. Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: Relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg.* 1984 Dec;19(6):658–65.
86. Harding R, Hooper SB, Dickson KA. A mechanism leading to reduced lung expansion and lung hypoplasia in fetal sheep during oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6):1904–13.
87. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Polin RA, Carlo W, Tan R, et al. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics.* 2014 Jan 1;133(1):156–63.
88. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory Outcomes of the Surfactant Positive Pressure and Oximetry Randomized Trial (SUPPORT). *J Pediatr.* 2014 Aug;165(2):240-249.e4.
89. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine.* 1967 Feb 16;276(7):357–68.
90. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3 Pt 2):S52-6.
91. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018 Jun;197:300–8.
92. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol.* 2014 Sep;34(9):705–10.
93. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun 1;163(7):1723–9.
94. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. In: Doyle LW, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
95. Schmidt B. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *JAMA.* 2012 Jan 18;307(3):275.
96. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2002 Feb 1;109(2):330–8.

97. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 15;373(16):1497–506.
98. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020 Nov 1;146(5).
99. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):e138–44.
100. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996 Nov 1;75(3):F183–6.
101. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015 Sep 1;169(9):863.
102. Huff T, Chaudhry R, Arora Y, Mahajan K. Anatomy, Thorax, Heart Ductus Arteriosus. 2024.
103. Guillet R, Selewski DT, Griffin R, Rastogi S, Askenazi DJ, D'Angio CT, et al. Relationship of patent ductus arteriosus management with neonatal AKI. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1441–7.
104. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007 Jun 27;10(2):133–40.
105. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014 May;128(5):399–403.
106. Vannay A, Dunai G, Bányász I, Szabó M, Vámos R, Treszl A, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2005 Mar;57(3):396–8.
107. Sood BG, Madan A, Saha S, Schendel D, Thorsen P, Skogstrand K, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):394–400.
108. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 17;364(7):603–15.
109. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Sep;98(5):F454–6.
110. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):1008–15.
111. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 8;1(1):CD009734.
112. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):603–15.
113. Payne AH. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low-Gestational-Age Neonates With Low-Grade Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2013 May 1;167(5):451.

114. Kinoshita Y, Okudera T, Tsuru E, Yokota A. Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of postmortem fetuses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Feb;22(2):382–8.
115. Raets MMA, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015 Nov 20;28(sup1):2286–90.
116. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014 Mar;41(1):47–67.
117. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting Effects of Preterm Birth and Neonatal Brain Hemorrhage at 12 Years of Age. *Pediatrics*. 2009 Mar 1;123(3):1037–44.
118. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005 Nov;81(11):909–16.
119. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr*. 2017 Apr 3;5.
120. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep;103(5):F446–54.
121. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *Neoreviews*. 2019 Aug 1;20(8):e452–63.
122. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009 Jun;44(6):1072–6.
123. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–9.
124. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 20;364(3):255–64.
125. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012 Feb 1;129(2):e298–304.
126. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*. 2005 Mar 1;115(3):696–703.
127. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigöz V, Altınok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2013 Jan 21;33(1):38–42.
128. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstetrics and gynecology*. 1992 Jan;79(1):75–80.

129. Wu YW, Colford JJM. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy. *JAMA*. 2000 Sep 20;284(11):1417.
130. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, et al. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Aug;177(2):406–11.
131. Moessinger AC, Collins MH, Blanc WA, Rey HR, James LS. Oligohydramnios-Induced Lung Hypoplasia: The Influence of Timing and Duration in Gestation. *Pediatr Res*. 1986 Oct;20(10):951–4.
132. Nimrod C, Varela-Gittings F, Machin G, Campbell D, Wesenberg R. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Mar;148(5):540–3.
133. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):46–52.
134. van Eyck J, van der Mooren K, Wladimiroff JW. Ductus arteriosus flow velocity modulation by fetal breathing movements as a measure of fetal lung development. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):558–66.
135. Anderson PJ. Neuropsychological outcomes of children born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr;19(2):90–6.
136. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes: Current Approaches to Evaluation and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005 Sep;32(3):411–28.
137. Dotters-Katz S. Antibiotics for Prophylaxis in the Setting of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Dec;47(4):595–603.
138. Herzlich J, Mangel L, Halperin A, Lubin D, Marom R. Neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes at periviable gestational age. *Sci Rep*. 2022 Jul 14;12(1):11999.
139. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep 1;183(3):738–45.
140. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009 Nov 17;22(11):957–70.
141. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction study: Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):882–6.
142. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):308.e1-308.e6.

143. HÖGBERG U, HOLMGREN PA. Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 Jun 31;86(6):693–700.
144. Newman DE, Paamoni-Keren O, Press F, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Jul 25;280(1):7–11.
145. Salman L, Aviram A, Holzman R, Hay-Azogui H, Ashwal E, Hadar E, et al. Predictors for cesarean delivery in preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Nov 16;33(22):3761–6.
146. Deutsch A, Deutsch E, Totten C, Downes K, Haubner L, Belogolovkin V. Maternal and neonatal outcomes based on the gestational age of midtrimester preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010 Dec 17;23(12):1429–34.
147. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-Trimester Vaginal Bleeding and Complications Later in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 May;115(5):935–44.
148. Lorthé E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, et al. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):298.e1-298.e14.
149. Peaceman A, Lai Y, Rouse D, Spong C, Mercer B, Varner M, et al. Length of Latency with Preterm Premature Rupture of Membranes before 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2014 May 12;32(01):057–62.
150. van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, Notten KJB, Janssen T, Nijhuis JG, et al. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Sep;170(1):125–30.
151. Bourke J, Wong K, Srinivasjois R, Pereira G, Shepherd CCJ, White SW, et al. Predicting Long-Term Survival Without Major Disability for Infants Born Preterm. *J Pediatr*. 2019 Dec;215:90–97.e1.
152. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TNK, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):117.e1-117.e8.
153. Jiang H, Lu C, Zhou J, Zhang W. Cesarean section and pregnancy outcomes of preterm premature rupture of membranes under different fertility policies in China. *Transl Pediatr*. 2021 Apr;10(4):973–83.
154. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, Spitzer AR, Garite TJ. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *Journal of Perinatology*. 2014 Sep 24;34(9):669–72.
155. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):743.e1-743.e6.