



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**24-34 HAFTA ARASI PPROM TANILI
GEBELİKLERDE EKSPEKTAN YAKLAŞIMIN
NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Nilay YOLCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**24-34 HAFTA ARASI PPROM TANILI
GEBELİKLERDE EKSPEKTAN YAKLAŞIMIN
NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Nilay YOLCU

Tez Danışmanı: Op. Dr. Bekir Sıtkı İSENLİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
BULGULAR.....	49
TARTIŞMA	69
SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ	85
EKLER	87

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimimde, vizyonomda büyük katkıları olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Aysel UYSAL, Prof. Dr. Barış MÜLAYİM, Doç. Dr. Onur EROL, Doç. Dr. Burak KARADAĞ, değerli başasistan ağabeylerim Op. Dr. Metin KABA, Op. Dr. Bekir Sıtkı İSENLİK, Op. Dr. Özgür ÖZDEMİR ve değerli uzman ağabeylerim ve ablalarım sizlere minnetlerimi borçluyum. Bu uzun süreçte öğrettiğiniz, bana kattığınız her şey için çok teşekkür ederim.

Yine bu süreçte beraber ağladığım, beraber güldüğüm, birbirimize kenetlendiğimiz zamanları hiç unutamayacağım, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarım iyi ki vardınız, iyi ki hayatımda yer aldınız. Sizlere minnet borçluyum.

Hayatta her zaman önceliğimizin “eğitim” olduğunu savunan değerli annem, değerli babam ve değerli kardeşim, bu yolculukta beni hiç yalnız bırakmadınız. Hayat tecrübeleriniz ve öğrettiğiniz her şey için teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan, desteğini esirgemeyen, beni her zaman motive eden benim için en kıymetli insanlardan biri olan Dr. Mert Van, her şey için teşekkür ederim.

KISALTMALAR

EMR: Erken Membran Ruptürü

PEMR/PPROM: Preterm Erken Membran Ruptürü/ Preterm Prelabour
Rupture of Membranes

HLA: Human Leucocyte Antigen

MMP: Matriks Metalloproteinaz

PGE: Prostaglandin E

fFN: Fetal Fibronektin

BNP: Brain Natriuretic Protein

CRH: Corticotropin-releasing hormone

MCP: Monosit Cemotactic Protein

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IL: Interlökin

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

GİS: Gastrointestinal Sistem

ASİ/AFI: Amniyotik Sıvı İndeksi/ Amniotic Fluid Index

BMI: Body Mass Index

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

PAMG-1: Plasental Alfa Mikroglobulin-1

IGFBP-1: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein

BPP: Biyofizik Profil

MVP: Maximum Vertical Pocket

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

PP12: Plasental Protein 12

CRP: C-reaktif Protein

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

BPD: Bronkopulmoner Displazi

PDA: Patent Ductus Arteriozus

NEC: Nekrotizan Enterokolit

ROP: Premature Retinopatisi

IVK: İntraventriküler Kanama

PVL: Periventriküler Lökomalazi

CP: Serebral Palsi

FHR: Fetal Heart Rate

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention

HBV: Hepatit B Virüsü

KOH: Potasyum Hidroksit

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

GBS: Grup B Streptokok

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

MFMU: Maternal-Fetal Medicine Units Network

RCOG: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

NST: Non-stress Test

WBC: White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PPROM Nedenleri

Tablo 2. PPROM Tanısında Antepartum Değerlendirme

Tablo 3. PPROM/Preterm Eylemin Olası Komplikasyonları

Tablo 4: Çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo 5: Doğum Özelliklerinin İncelenmesi

Tablo 6: Doğum Endikasyonları

Tablo 7: Uygulanan Medikasyonlar

Tablo 8: Neonatal sonuçlar

Tablo 9: Yoğun Bakıma Yatış ve Solunum Desteği Özellikleri

Tablo 10: Bekleme Süreleri ve Ölçümler Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 11: PPROM Haftasına Göre Ölçümler

Tablo 12: PPROM Haftalarına Göre Maternal Özellikler

Tablo 13: Faktörler ve Latent Süre İlişkisi-1

Tablo 14: Faktörler ve Latent Süre İlişkisi-2

Tablo 15: 24-28 PPRÖM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonlar Üzerinde Etkisi

Tablo 16: 28-32 PPRÖM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonlar Üzerinde Etkisi

Tablo 17: >32 PPRÖM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonları Üzerinde Etkisi

Tablo 18: 24-28 Haftada Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Tablo 19: 28-32 PPRÖM Haftasında Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Tablo 20: >32 PPRÖM Haftasında Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Tablo 21: 24-28 PPRÖM Haftasında Magnezyum Sulfat Uygulamasının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Tablo 22: 28-32 PPRÖM Haftasında MgSO₄ Uygulamasının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Tablo 23: Bekleme Süreleri ve PPRÖM Haftalarına Göre Solunum Desteği Özellikleri

Tablo 24: 24-28 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

Tablo 25: 28-32 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

Tablo 26: >32 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

24-34 HAFTA ARASI PPRM TANILI GEBELERDE BEKLEME SÜRESİNİN NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Hastanemizde tedavi gören 24-34 hafta arası PPRM tanılı hastalarda bekleme süresinin, antibiyotik, betametazon ve MgSO₄ kullanımının neonatal sonuçlara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Araştırma, 2010-2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde PPRM tanısı alan 24-34 hafta arası gebelerin retrospektif olarak incelenmesi ve neonatal sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların verileri hastanemiz arşivinden ve ağ sisteminden kaydedilmiştir. Toplam 242 gebe ve yenidoğan verisi elde edilmiştir. Doğuştan majör anomalisi olmayan, tekil gebeliği olan, vajinal muayenede spekulumda göllenme izlenen veya amniyotik testi pozitif olan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler, majör fetal anomalili gebelikler, 24 haftadan önce ve 34 haftadan sonra suyu gelen gebeler hariç tutulmuştur. Neonatal sonuçları etkilememesi açısından kronik hastalıkları olan gebeler hariç tutulmuştur. Bu hastalar yaş, gebelik haftası, parite, servikal dilatasyon, profilaktik antibiyotik, magnezyum sülfat, betametazon kullanımı, doğum ağırlığı, doğum zamanı ve şekli, neonatal komplikasyonlar, yoğun bakım ve solunum desteği açısından incelenmiştir. Analiz için SPSS 22.00 paket programı kullanılmıştır. Analizlerde kritik karar değeri 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular: Latent süre <72 saat olan grupta dilatasyon ortalaması, latent süre >72 saat olan gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,001).

Hastaların bekleme süreleri ile PPRM haftası arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (r=-0,351, p=0,01).

24-28, 28-32, >32 PPROM haftaları arasında <72 saat bekleme süresine sahip gebelerin bebeklerinde entübasyon oranı, >72 saat bekleme süresi olanlardan anlamlı olarak daha fazla izlendi ($p<0,05$).

24-28 hafta, 28-32 hafta, >32 hafta PPROM haftaları ile gebelik sayıları, doğum sayıları, servikal dilatasyonları ve gebelerin yaşları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Latent süre <72 saat olan grupta, PPROM haftası ve servikal dilatasyon anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının sadece ampisilin alan grupta daha yüksek oranlarda olduğu görüldü ($p=0,01$). Geçici takipne oranlarının Ampisilin+Azitromisin grubunda daha yüksek oranlarda olduğu görüldü ($p=0,01$).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranları en yüksek diğer grup antibiyotik alanlarda görüldü, en az sadece ampisilin alan grupta izlendi ($p<0,05$).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında en yüksek düzeylerde, ampisilin+azitromisin grubunda ise en düşük düzeylerde olduğu görüldü ($p=0,02$). Pnömoni görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ($p=0,03$). Sepsis görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında ve sadece ampisilin alanlarda daha düşük düzeylerde olduğu görüldü ($p=0,03$).

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının 1 kür betametazon yapılan grupta daha fazla sayıda olduğu görüldü ($p=0,01$). 1 doz betametazon alan grupta daha yüksek oranda sepsis, daha düşük oranda sarılık görüldü ($p=0,04$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının MgSO₄ yükleme+idame verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,03$). Sepsis, erken/geç neonatal sarılık ve ROP görülme oranlarının MgSO₄ verilen gebelerde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, RDS, ROP ve sepsis görülme oranlarının MgSO₄ verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

24-28, 28-32, >32 PPRM haftaları arasında <72 saat bekleme süresine sahip gebelerin bebeklerinde entübasyon oranı, >72 saat bekleme süresi olanlardan anlamlı olarak daha fazla izlendi.

24-28 28-32, >32 hafta PPRM tanılı gebeliklerde bekleme süresine göre neonatal sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: 24-28 28-32, >32 hafta PPRM tanılı gebeliklerde bekleme süresine göre neonatal sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

>28 hafta PPRM tanılılarda ciddi solunum sıkıntısı en yüksek diğer grup antibiyotik verilenlerde görüldü (p<0.05).

Latent süre <72 saat olan grupta dilatasyon ortalaması, latent süre >72 saat olan gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,001). Hastaların bekleme süreleri ile PPRM haftası arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (r=-0,351, p=0,01).

28-32 hafta PPRM'lu gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının 1 kür betametazon yapılan grupta daha fazla sayıda olduğu görüldü (p=0.01). 1 doz betametazon alan grupta daha yüksek oranda sepsis izlendi (p<0.05).

24-32 hafta PPRM'lu gebelerin bebeklerinde MgSO₄ verilen grupta ROP, ciddi solunum sıkıntısı, sepsis anlamlı olarak daha fazla izlendi (p<0.05).

Genel olarak tek merkezle sınırlı olmamız ve kriterlere uyan hasta popülasyonu yetersizliği nedeni ile daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PPRM, neonatal outcome, latent süre, latency

EFFECT OF LATENCY TIME ON NEONATAL OUTCOME IN PREGNANTS DIAGNOSED WITH PPROM BETWEEN 24-34 WEEKS

ABSTRACT

Introduction: It has been aimed to study the effect of waiting time on neonatal conclusions in patients diagnosed with PPROM between 24-34 weeks treated in our hospital.

Method: This study has been aimed to retrospectively analyze and determine the neonatal results of the 24-34 weeks pregnant women who were diagnosed with PPROM between 2010 and 2020 in the Ministry of Health Antalya Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. Patients have been researched from our hospital's archive and hospital's network system. Total 242 newborns and pregnancies have been studied. Pregnant women without congenital major anomalies, having a single pregnancy, no ponding on speculum in the vaginal examination or positive amniure test were included in the study. Multiple pregnancies, pregnancies with major fetal anomalies, pregnant women whose amnion membrane rupture before 24 weeks and after 34 weeks have been excluded. Pregnant women with chronic diseases have been excluded to not affect the neonatal conclusions. These patients have been examined in terms of age, gestational week, parity, cervical dilation, prophylactic antibiotic, magnesium sulfate, betamethasone use, birth weight, time and form of delivery, neonatal complications, intensive care and respiratory support. SPSS 22.00 package program has been used for analysis. The critical decision value has been taken as 0.05 in the analysis.

Results: In the group with a latent time <72 hours, the average of dilatation was higher than the group with a latent time >72 hours (p=0.001).

It has been observed that there was a significant negative relationship between the waiting times of the patients and the week of PPROM (r =-0,351, p = 0.01).

Between 24-28, 28-32 and >32 PPRM weeks, it has been observed that the intubation rate was significantly higher in the babies of pregnant women with a waiting time of <72 hours than those with a waiting time of >72 hours ($p < 0.05$).

No significant difference has been observed between 24-28 weeks, 28-32 weeks, >32 weeks PPRM weeks and the number of pregnancies, birth numbers, cervical dilatations and ages of pregnant women ($p > 0.05$).

In the group with a latent period <72 hours, PPRM week and cervical dilatation have been found significantly higher ($p = 0.001$).

It has been observed that the prevalence rates of severe respiratory distress in the babies of the pregnant women whose PPRM week was between 24-28 weeks were higher in the group receiving only ampicillin ($p = 0.01$). TTN rates were higher in the Ampicillin + Azithromycin group ($p = 0.01$).

In the babies of pregnant women whose PPRM week was between 28-32 weeks, the rate of severe respiratory distress has been observed with the highest rate in the other group of antibiotics, the least has been observed only in the group receiving ampicillin ($p < 0.05$).

The prevalence rates of severe respiratory distress in the babies of the pregnant women whose PPRM week was 32 weeks or more have been observed to be the highest in the other types of antibiotic groups and the lowest in the ampicillin + azithromycin group ($p = 0.02$). The rates of pneumonia have been observed to be higher in other types of antibiotics ($p = 0.03$). It has been observed that the incidence rates of sepsis were lower in other types of antibiotic groups and only in ampicillin areas ($p = 0.03$).

It has been observed that the rate of TTN in babies of pregnant women whose PPRM week was 28-32 weeks was higher in the group treated with 1 cure betamethasone ($p = 0.01$). It has been observed that the group receiving 1 dose of betamethasone had a higher rate of sepsis and a lower rate of jaundice ($p = 0.04$).

It has been observed that the rates of severe respiratory distress in babies of pregnant women whose PPRM week was between 24-28 weeks were higher in the MgSO₄ loading + maintenance group ($p = 0.03$). Sepsis, early / late neonatal

jaundice and ROP incidence have been observed to be higher in pregnancy given MgSO₄ ($p = 0.02$). Sepsis, early / late neonatal jaundice and ROP incidence have been observed to be higher in pregnant women given MgSO₄ ($p=0.02$).

It has been observed that the rate of severe respiratory distress, RDS, ROP and sepsis were higher in the babies of pregnant women whose PPRM week was between 28-32 weeks ($p < 0.05$).

It has been observed that between 24-28, 28-32, >32 PPRM weeks, the intubation rate was significantly higher in the babies of pregnant women with a waiting period of <72 hours than those with a waiting time of >72 hours.

No statistically significant difference has been observed in neonatal results according to the waiting period in pregnancies diagnosed with PPRM 24-28, 28-32, > 32 weeks.

Conclusion: No statistically significant difference has been observed in neonatal results according to the waiting period in pregnancies diagnosed with PPRM 24-28, 28-32, > 32 weeks.

In the other antibiotic group with the highest respiratory distress, 28 weeks of PPRM diagnosis was observed ($p < 0.05$).

The highest respiratory distress has been observed in the other antibiotic group for the 28 weeks of PPRM diagnosis.

In the group with a latent time <72 hours, the mean of dilatation was higher than the group with a latent time > 72 hours ($p = 0.001$). Significant negative relationship has been observed between the waiting times of the patients and the week of PPRM ($r=-0,351$, $p=0.01$).

It has been observed that the rate of TTN in babies of pregnant women whose PPRM week was 28-32 weeks was higher in the group treated with 1 cure betamethasone ($p = 0.01$). It has been observed that the group receiving 1 dose of betamethasone had a higher rate of sepsis and a lower rate of jaundice ($p=0.04$).

ROP, severe respiratory distress and sepsis have been observed significantly more in the babies treated with MgSO₄ of the pregnant women with PPRM for 24-32 weeks (p <0.05).

Generally more patients are needed due to the fact that we are limited with a single center and the insufficient patient population that meets the criteria.

Keywords: PPRM, neonatal outcome, latent time, latency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm erken membran rüptürü (PEMR, PPROM), 37. gebelik haftasından ve doğum eyleminin başlamasından önce fetal membranların spontan rüptürü olarak tanımlanır. Preterm gebeliklerin %2-4'ünde izlenen bir obstetrik komplikasyon olup preterm doğumların %30-40'ından sorumludur.

PPROM tanılı gebelerde önemli derecede neonatal mortalite ve morbidite mevcuttur. Primer olarak prematürite, sepsis, kord prolapsusu ve pulmoner hipoplazi komplikasyonlardan bazılarıdır. PPROM tanılı gebeler arasında klinik olarak %15-35 oranında belirgin intraamniyotik enfeksiyon görülür. Postpartum enfeksiyon ise vakaların yaklaşık %15-25'ini oluşturur. Enfeksiyon insidansı erken gestasyonel yaşta daha fazla görülmektedir. Ablasyo plasenta ise PPROM tanılı gebelerin %2-5'inde izlenmektedir.

EMR'nin termde veya terme yakın gebelerde olduğunda, komplikasyon oranının azalmasına karşılık prematüre gebeliklerde daha ağır seyredebildiği, daha çok fetal ölümler ve maternal morbiditeyle sonuçlanabildiğine dair çalışmalar görülmektedir. Bekleme süresinin neonatal sonuçlara da olumlu veya olumsuz etkileri mevcuttur.

Çalışmamızda 2010-2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde PPROM tanısı alan 24-34 hafta arası gebelerin retrospektif olarak incelenmesi ve neonatal sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. 502 PPROM tanılı gebe içinden kriterlerimize uyan 242 gebe seçilmiş ve yenidoğan verileri elde edilmiştir. Doğuştan majör anomalisi olmayan, tekil gebeliği olan, vajinal muayenede spekulumda göllenme izlenen veya amniyotik testi pozitif olan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler, majör fetal anomalili gebelikler, 24 haftadan önce ve 34 haftadan sonra suyu gelen gebeler hariç tutulmuştur. Neonatal sonuçları etkilememesi açısından kronik hastalıkları olan gebeler hariç tutulmuştur. Bu hastalar yaş, gebelik haftası, parite, servikal dilatasyon, profilaktik antibiyotik, magnezyum sülfat, betametazon kullanımı, doğum ağırlığı, doğum zamanı ve şekli, neonatal komplikasyonlar, yoğun bakım ve solunum desteği açısından incelenmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

Erken membran rüptürü (EMR) fetüsü saran membranların doğum eylemi başlamadan spontan rüptüre olması olarak tanımlanır, gebeliklerin yaklaşık %8-10'unda görülür. Preterm erken membran rüptürü (PEMR, PPRM) ise 37. gebelik haftasından ve doğum eyleminin başlamasından önce fetal membranların spontan rüptürü olarak tanımlanır. Preterm gebeliklerin %2-4'ünde izlenen bir obstetrik komplikasyon olup preterm doğumların %30-40'ından sorumludur (1). Obstetrik tedavi veya klinik görünümünden bağımsız olarak, membran rüptürünün ilk haftasında doğum PPRM tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Membran rüptüründen sonraki latent periyot, membran rüptürü olduğu zamanki gebelik yaşı ile ters orantılıdır (2).

PPROM tanılı gebelerde önemli derecede neonatal mortalite ve morbidite mevcuttur. Primer olarak prematurite, sepsis, kord prolapsusu ve pulmoner hipoplazi komplikasyonlardan bazılarıdır. PPRM tanılı gebeler arasında klinik olarak %15-35 oranında belirgin intraamniyotik enfeksiyon görülür. Postpartum enfeksiyon ise vakaların yaklaşık %15-25'ini oluşturur. Enfeksiyon insidansı erken gestasyonel yaşta daha fazla görülmektedir. Ablasyo plasenta ise PPRM tanılı gebelerin yaklaşık %2-5'ini komplike hale getirir. (3,4).

PPROM sonrası fetüs için en önemli riskler, prematuriteye bağlı komplikasyonlardır. Respiratuar Distress Sendromu, preterm doğumun en sık görülen komplikasyonudur (5,6). Sepsis, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit de prematurite ile ilişkilidir ancak kısa dönemde daha az görülür. PPRM ayrıca artmış nörogelişimsel bozukluk riski ile de ilişkilidir. Erken gestasyonel dönemde oluşan PPRM, neonatal beyaz cevher hasarı riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, PPRM tanısından hemen sonra doğumun gerçekleşmesinin bu riskleri önleyeceğini gösteren, destekleyen ve doğum önerisinde bulunan herhangi bir veri bulunmamaktadır. Geniş bir kohort çalışmasında uzamış latent periyodun neonatal dönemde morbidite olmadan sağkalımı ve erken başlangıçlı sepsis ile ilgili prognozu kötüleştirmediği görülmektedir (7).

Viabilite öncesi membranların rüptüre olması gebeliklerin yaklaşık %1’inde görülür. PPROM’a bağlı neonatal ölüm ve morbidite riski uzamış bekleme süresi ve ilerleyen gestasyonel yaş ile azalır. 14-24 hafta arası periviabl PROM gebeliklerde, neonatal survi, ekspektan yaklaşım uygulanan periviabl gebelerde 22 haftadan sonra doğanlarda, 22 haftanın altında doğanlara kıyasla daha fazla izlenmiştir (%57,7’ye karşı %14,4) (8). Yine 20-24 hafta arası periviabl PROM olan gebelerde yapılan retrospektif bir çalışmada, ekspektan yaklaşımda benzer sonuçlar izlenmiş, 22 haftanın altında PPROM olup doğum gerçekleşen olgularda neonatal survi %22, 22-23 haftada doğum gerçekleşen olgularda %58 oranında görülmüştür (9). Periviabl PROM oluştuktan sonra ortaya çıkan önemli maternal komplikasyonlar; intraamniyotik enfeksiyon, endometrit, ablasyo plasenta ve plasenta retansiyonunu içerir. Bir merkezde yapılan çalışmada periviabl PROM tanılı gebelerin %14’ünde, sepsis, transfüzyon, hemoraji, enfeksiyon, akut renal hasarı da içeren önemli maternal komplikasyonlar görülmüştür. Bunlar nadir görülebilse de hayatı tehdit eden maternal enfeksiyon ekspektan tedavi yönetimini zorlaştırabilir. Maternal sepsis vakaların yaklaşık %1-5’inde izlenmiştir (9,10,11).

Latent periyot, ikinci trimester PPROM’larda, PROM’lara göre daha uzun süreli olarak görülmektedir. Ancak periviabl PROM olan vakaların %40-50’sinde membran rüptüründen sonra ilk bir hafta içinde, %70-80’inde ise ilk 2-5 hafta içinde doğum görülmüştür (9,10,13,14).

PPROM sonrası pulmoner hipoplazi oranı 24. gebelik haftasından önce çok değişkenlik göstermekle birlikte, %2-20 aralığındadır (15,16,17). Pulmoner hipoplazi, yüksek mortalite riski ile ilişkilidir fakat 23-24 haftadan sonra oluşan membran rüptüründe nadiren lethaldir çünkü yüksek ihtimalle alveoler gelişim yeterli derecede sağlanmıştır. Erken gebelikte membran rüptürü zamanı ve düşük rezidü amniyotik sıvı volümü, pulmoner hipoplazi için temel belirleyici faktörlerdir (18,19).

Bir retrospektif kohort çalışması, periviabl PROM tanılı gebelerde persistan oligohidroamniyozun, düşük sağkalım oranları ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Persiste oligohidroamniyoz ayrıca fetal deformasyon, Potter benzeri yüz (düşük yerleşimli kulak ve epikantal katlantılar),

iskelet deformasyonları ve kontraktürlere yol açabilir (%1.5-38), ancak bunların birçoğu doğum sonrası fizik tedavi ile düzelebilmektedir (10,20).

1.1. FİZYOLOJİ

2.1.1. Amniyon

Amniyon, termde sıkı, sert ama esnek bir membrandır. En içteki damarsız alan amniyon sıvısı ile komşuluk gösterir. Amniyon, fetal membranların neredeyse tüm gerilme kuvvetini oluşturan dokudur. Bu yüzden yırtılmaya karşı direnç, gebeliğin başarılı bir şekilde sonlanması için yaşamsal önem taşımaktadır. Bourne (1962) amniyon dokusunda 5 farklı katman tanımlamıştır. Amniyon sıvısı ile ilişkili en içteki yüzey kesintisiz, tek katlı kübik epitel tabakasıdır. Bu epitel sıkı bir şekilde başlıca interstisyel kolajenlerden oluşan hücresiz kompakt tabakaya bağlı olan başka bir bazal membrana tutunmaktadır. En dıştaki tabaka göreceli olarak hücresiz olan zona spongiosa'dır ve koryon levae ile komşudur. İnsan amniyonunda düz kas hücreleri, sinirler, lenfositler, kan damarları yoktur (22).

2.1.2. Amniyon Gelişimi

İmplantasyon sürecinin erken döneminde embriyonik hücre kitlesiyle komşu trofoblastlar arasında bir boşluk gelişmektedir. Trofoblastların bu iç yüzeyinde sıralanan küçük hücreler 'amniyogenik hücreler' olarak adlandırılmaktadır. Amniyon ilk olarak embriyo gelişiminin 7-8. gününde tanınabilmektedir.

Amniyon kesesinin zamanla şişmesi onun zamanla koryon levae'nın iç yüzeyiyle ilişkili olmasını sağlar. Bu iki tabaka birbirlerine hafifçe yapışık olup hiçbir zaman tam olarak birbiri ile bağlantılı değildir. Plasental amniyon, plasenta yüzeyini örter ve dolayısı ile koryonik damarların adventisyal yüzeyi temas halindedir. Umbilikal amniyon, umbilikal kordonu örter (22).

2.1.3. Amniyon Hücre Histogenezi

Amniyon epitel hücrelerinin, embriyonik diskin fetal ektoderminden köken aldığı düşünülmektedir. Trofoblastların tabakalara ayrılması sonucu gelişmezler. Hem embriyolojik hem de işlevsel bakış açısından bu, önemli bir görüştür. Örneğin;

amniyon içindeki HLA sınıf 1 gen ekspresyonu, trofoblastlara göre, embriyo içindeki hücrelere daha çok benzerlik gösterir (22).

İnsan embriyogenezinin erken dönemlerinde, amniyondaki mezenkimal hücreler amniyon epitelinin bazal yüzeyine komşuluk gösterir biçimde dizilmiştir. Bu dönemde amniyon yüzeyi, eşit sayıda epitel ve mezenkim hücrelerinden oluşan iki hücre tabakalı yapıdır. Büyüme ve gelişme süreci ile eş zamanlı olarak, interstisyel kollajenler, bu iki hücre tabakası arasında depolanırlar. Bu durum amniyonun kompakt tabakasının oluşmaya başladığının bir göstergesidir ve amniyon hücrelerini iki farklı tabakaya ayırır (22).

Amniyon kesesi, plasentayı ve daha sonra ise 10-14. haftalarda koryon frondozumu çevrelemek için genişler. Gebeliğin erken dönemlerinde amniyon epiteli, mezenkimal hücrelere göre daha hızlı çoğalmaktadırlar. Termde bu hücreler amniyonun fetal yüzeyinde kesintisiz bir şekilde devamlılık gösteren bir epitel oluştururlar. Bunun tersine mezenkim hücreleri seyrek olarak devamlılık gösterirler (22).

2.1.4. Anatomi

Amniyon beş katmandan oluşur. İçten dışa doğru bu katmanlar; (A) Fetüse en yakın iç epitelyal katman, (B) Bazal membran, (C) Kompakt tabaka, (D) Fibroblast tabakası ve (E) Koryon ile temas halinde olan intermediate tabakayı içerir. İnsanlarda ve primatlarda, amniyon, kan damarı veya sinir içermez. Amniyotik epitel hücreleri, kolajen tip III ve IV'ün yanısıra bazal membranı oluşturan glikoprotein, laminin ve fibronektini salgılar (21).

Kompakt tabaka, amniyonun en kalın tabakası tarafından salgılanan tip I ve III kollajen, mezenkimal hücreler ve makrofajlar içeren fibroblast tabakası ile oluşturulur. En dış katman zona spongiosa olarak adlandırılan ara katman, amniyon ve koryon arasındaki bağlantıyı oluşturur ve tip III kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur (21).

Koryon dokusu amniyondan daha kalındır, ancak daha az gerilme özelliğine sahiptir. Kollajen tip I, III, IV, V ve VI, bazal membran (kollajen tip IV, fibronektin ve laminin) ve trofoblast hücreleri olan retiküler bir tabaka içerir.

2.1.5. Embriyoloji

12 haftaya kadar, amniyon, koryonik sıvı ile koryondan ayrılan gestasyonel kese içinde bulunur. Koryonik boşluğun füzyonuna kadar, koryonik sıvının yanısıra amniyon sıvısından oksijen ve besin kaynağı temin eder. Koryonik boşluğun füzyonu gebeliğin 12-14 haftalarında gerçekleşir. İkinci trimesterde bu persistan ayrılma devam eder ve buna “koryoamniyonik seperasyon” denir, yüksek çözünürlüklü ultrasonda tespit edilebilir. Bazı otörler uzun süreli koryoamniyonik seperasyonu anöploidi marker’ı olarak bildirmişlerdir.

2.1.6. Amniyon Epitel Hücreleri

Amniyon epitelinin apikal yüzeyleri oldukça gelişmiş mikrovilluslarla doludur. Bu yapı, amniyon sıvısı ve amniyon arasındaki alışveriş için en uygun alandır. Bu epiteldeki hücreler, MMP-1, PGE2, fFN üretirler. Term gebelikte amniyonda PG endoperoksid H sentaz ekspresyonu, artmış fFN ile ilişkilidir. Burada fFN dayanıklılığı sağlayan kollajeni parçalayan MMP sentezini sağlar ve uterin kontraksiyonları ve servikal olgunlaşmayı sağlayan PG sentezini artırır. Bu yolak enfeksiyonla uyarılan erken membran rüptüründe aktiflenir.

Amniyon epiteli ayrıca endotelin ve PTHrP’yi içeren vazoaktif peptitler de sentezler. Bu doku düz kas gevşemesini sağlayan BNP ve CRH üretir. BNP üretimi fetal membranlardaki mekanik gerilim ile pozitif olarak düzenlenmektedir ve uterin sessizliğin sağlanmasında fonksiyon gördüğü öne sürülmüştür.

2.1.7. Amniyon Mezenkim Hücreleri

Amniyonun fibroblast tabakasındaki mezenkim hücreleri amniyonun majör işlevlerinden sorumludur. Amniyonun kompakt tabakasını oluşturan interstisyel kollajenlerin sentezi -gerilme gücünün majör kaynağı- mezenkimal hücrelerde gerçekleşir. Bu hücreler ayrıca IL-6, IL-8 ve MCP sentezlerler (22).

2.1.8. Amniyon Gerilme Kuvveti

Amniyonun gerilme kuvveti, büyük oranda çapraz bağlı interstisyel kolajenler I, III ve daha az oranda V ve VI'dan oluşan kompakt tabakadan kaynaklanırlar. Amniyon gerilme kuvveti kısmen fibriler kolajen ve proteoglikanların etkileşimi ile düzenlenir. Doğum sırasındaki yapısal değişiklikler kolajende azalma ve hyalüronandaki artışı içerir. Bu, gerilme kuvvetinin kaybı ile sonuçlanır (22).

2.1.9. Amniyonun Metabolik Fonksiyonları

Amniyonun, amniyotik sıvı içeren basit avasküler membrandan daha fazlası olduğu aşıkardır. Metabolik olarak aktiftir, amniyotik sıvı hemostazında çözünen madde ve su transportunda görev alır ve etkileyici bir düzende biyoaktif bileşenleri üretir. Hem akut hem de kronik mekanik gerilmeye duyarlıdır. Bu, MMP, IL-8 ve kolajenaz üretimini sağlar (22).

2.1.10. Amniyon Sıvısı

Amniyotik sıvı volümü 10. haftada yaklaşık 30 ml'den, 16. haftada yaklaşık 200 ml'ye kadar çıkar ve 3. trimesterde 800 ml'ye ulaşır. Bu sıvının %98'i sudur. Miadında bir fetus kabaca 2800 ml, plasenta ise 400 ml sıvı içerir yani miad uterus yaklaşık 4000 ml sıvı tutar.

Gebeliğin erken dönemlerinde amniyotik kavite içerik bakımından ekstraselüler sıvıya benzeyen bir sıvı içerir. Gebeliğin ilk yarısında, suyun ve diğer moleküllerin transferi, amniyondan (transmembranöz akım) ve fetal ciltten meydana gelir. Fetal idrar üretimi 8-11. haftalar arasından başlar, ancak 2. trimestere kadar amniyon sıvısının asıl bileşeni haline gelmemiştir. Bu, ölümcül böbrek anomalileri olan fetusların neden 18. haftanın sonrasında kadar ağır oligohidroamniyoz göstermediklerini açıklar. Fetal ciltten su transportu, keratinizasyonun olduğu 20-25. haftalara kadar devam eder.

İlerleyen gebelikle amniyotik sıvının düzenlenmesinde 4 majör rol vardır. Birincisi fetal idrar gebeliğin ikinci yarısından itibaren amniyon sıvısının primer kaynağıdır (300 ml/kg/gün). Fetal idrar osmolalitesi maternal plazmaya göre

hipotoniktir. Maternal/fetal plazma yaklaşık 280 mOsm/L iken, amniyon sıvısı yaklaşık 260 mOsm/L'dir. Fetal idrarın bu hipotonisitesi, plasental yüzeydeki fetal damarlardan fetusa sıvı transferinden sorumludur. Bu transfer her gün 400 ml'ye ulaşır ve sıvı volümünün ikinci düzenleyicisidir. Üçüncü kaynak ise solunum sistemidir. Gebeliğin geç dönemlerinde akciğerden yaklaşık 350 ml sıvı üretilir ve yarısı hemen yutulur. Yutma, amniyotik sıvı emiliminin primer mekanizmasıdır ve ortalaması 500-1000 ml/gün'dür. MSS anomalisi ya da GİS obstrüksiyonuna sekonder gelişen yutma problemi polihidroamniyoz ile sonuçlanabilir.

Amniyotik sıvı içerisinde karbonhidratlar, proteinler ve peptidler, lipidler, laktat, pirüvat, elektrolitler, enzimler ve hormonlar bulunmaktadır. Gestasyonel yaş ilerledikçe amniyotik sıvı ile yutulan poliaminler intestinal epitelyal hücrelerin proliferasyonunu destekler. Amniyotik sıvı içerisinde bulunan büyüme faktörleri fetal büyüme ve gelişmede rol oynarlar.

Amniyotik sıvı içerisinde, alfa defensin, laktoferrin, lizozim, bakterisidal permeabilite arttırıcı protein, kalprotektin, sekretuar lökosit proteaz inhibitör, psoriazin ve kathelisidin gibi antimikrobiyal maddeler bulunmaktadır. Bunların içlerinde en önemlisi alfa defensindir. Alfa defensin preterm doğum, PPRM ve koryoamniyonit durumlarında nötrofillerden salınır. Preterm doğum ve koryoamniyonit olan hastalarda laktoferrin seviyesinin de arttığı görülmüştür. Normal gebeliklerde amniyotik sıvı içerisinde sınırlı miktarda mononükleer fagosit vardır. Sağlıklı gebeliklerde amniyotik sıvı içerisinde nötrofil görülmez. Bu nedenle amniyotik sıvı içerisinde saptanmaları, intraamniyotik infeksiyonun kullanışlı bir belirtecidir (22).

2.2 AMNİYOTİK SIVI DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Sonografik Değerlendirme

Amniyotik sıvı volümü değerlendirmesi 2. ya da 3. trimesterde yapılan her standart sonogramın bir bileşenidir. Volüm, tipik olarak tek cep ya da amniyotik sıvı indeksi ölçülerek semikantitatif değerlendirilir.

En Derin Tek Cep

Maksimum vertikal cep olarak da adlandırılır. En yaygın kullanılan normal ölçüm aralığı 2-8 cm'dir. Amniyotik sıvı volümünün yeterliliğinde, daha az yaygın olarak kullanılan eşik değerler, tek cebin hem vertikal hem de transvers düzlemlerde ölçümüdür. Yeterli sıvı volümü; 1 tane 2x1 cm'lik cep, 1 tane 2x2 cm'lik cep ya da en az 15 cm²'lik tek cep olarak tanımlanır.

Çoğul gebelikleri değerlendirirken de her bir gebelik kesesi için en derin cep değerlendirilmeli ve 2-8 cm normal kabul edilmelidir (22).

Amniyotik Sıvı İndeksi (ASİ/AFİ)

Uterus 4 kadrana bölündüğünde, sağ/sol, alt/üst kadrantlardaki en derin tek ceplerin toplamı AFİ'yi verir. Sıvı cebi fetal bölümler veya umbilikal halkalar içerebilir bunlar ölçüm içine dahil değildir. Ancak renkli Doppler kullanımı daha düşük AFİ ölçümleri ile sonuçlanmaktadır. Normal AFİ için en yaygın kullanılan referans aralığı 5-24 cm'dir (22).

Polihidroamniyoz

Anormal artmış amniyotik sıvı volümüdür ve gebeliklerin %1-2'sini komplike hale getirir. Derecesine göre sınıflandırılabilir; AFİ, 25-29.9 cm ise hafif, 30-34,9 cm ise orta derece, 35 cm ve daha fazla ise ağır polihidroamniyozdan bahsedilir. Polihidroamniyoz olgularının 2/3'si hafif derecedir. Orta derece polihidroamniyoz %20, ağır derece polihidroamniyoz ise %15 görülmektedir. En derin tek cep kullanılacaksa, 8-9,9 cm hafif, 10-11,9 cm orta derece, 12 cm ve üstü ağır derecedir. Etyolojide %15 fetal konjenital anomaliler, %15-20 DM vardır. Polihidroamniyoz görülen enfeksiyonlar; CMV, sifiliz, toxoplasma, parvovirus'tur. Hidrops fetalis'in bir bileşeni de olabilir (22).

Oligohidroamniyoz

Amniyotik sıvının anormal azalmasıdır. Gebeliklerin yaklaşık %1-2'sini komplike hale getirir. Ölçülecek hiç amniyon sıvı cebi kalmadığında "anhidroamniyoz" terimi kullanılmaktadır. Sonografik tanısı genellikle AFİ ≤ 5 cm ya da en derin tek cep ≤ 2 cm ölçümüne dayanır. Tanı, gebelik yaşına göre spesifik bir normogramda 5. ya da 2.5 persentilin altında olmasına göre de konulabilir. Erken

başlangıçlı oligohidroamniyoz mevcutsa normal işemeyi önleyen bir fetal anomaliyi düşündürebilir ya da perfüzyonu bozacak şekilde ağır bir plasental anomaliyi gösterebilir. Fetal zarların rüptürü de erken veya geç başlangıçlı oligohidroamniyoza yol açabilir. 2. ya da 3. trimesterde ise plasental anomali, preeklampsi veya maternal vasküler hastalık düşünülebilir. Bu gibi durumlarda genelde altta yatan etyoloji, sıklıkla fetal büyümeyi engelleyen ve fetal idrar çıkışını azaltan uteroplasental yetmezliktir. Bazı ilaçlara maruziyet de oligohidroamniyoz ile ilişkilendirilmiştir. Amniyotik sıvı volümü 40. haftadan sonra hafta başına %8 azalmaktadır, bundan dolayı postterm gebeliklerde de oligohidroamniyoz görülebilir.

2. trimesterin ortasından önce, özellikle 20-22. haftalardan önce, azalmış amniyotik sıvı volümü saptanan olgularda pulmoner hipoplazi önemli bir sorundur.

2.3. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ ve PRETERM PREMATUR MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.3.1 Tanım

Erken membran rüptürü (EMR) fetüsü saran membranların doğum eylemi başlamadan spontan rüptüre olması olarak tanımlanır, gebeliklerin yaklaşık %8-10 unda görülür. Eğer bu durum 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm prematur erken membran rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır.

Membranların rüptürü ve doğum başlangıcı arası “latent faz” adı verilen bir evre içerir. Term gebeliklerde %90 oranında doğum, membran rüptüründen itibaren 24 saat içinde başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 oranında doğum 24 saat içinde, %80-90 oranında ise 7 gün içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50' sinde doğum 7 gün içinde başlamaktadır (23).

EMR'de maternal komplikasyonların en sık nedeni koryoamniyonittir.

2.3.2 İnsidans

Tüm gebeliklerin %5-10'u EMR ile komplike olmaktadır. EMR'nin %60-80' i term gebelerde, %20-40'ı 37 haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir. Term

EMR sıklığı %8, preterm EMR sıklığı %3 olarak bildirilmiştir. Midtrimester EMR ise tüm gebeliklerin %0,6-0,7' sinde görülür (23,24).

2.3.3. PATOGENEZ

2.3.3.1 Patolojik Anatomik Remodelling

Lokasyon: PPRM'da amniyotik membranların en sık rüptür yeri supraservikal alandır (26). Bu bölgedeki amniyotik membran yapısal olarak kolayca bozulur ve sıklıkla bakteri ile yüklüdür (27). Klinik deneyimler, tüm PPRM vakalarının bu klasik rüptür modelini takip etmediğini göstermiştir. Ultrasonda normal miktarda amniyotik sıvı volümü olan ve pozitif PPRM testi olan hastaların prognozu daha iyi görülmüştür. Bu hastalar klasik PPRM hastalarından daha iyi olabilir, çünkü altta yatan etiyoloji, klasik PPRM'da görülen inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz etiyoloji olmadan membranların mekanik bozulmasıdır.

Bozulmuş Membran Morfolojisi: PPRM, kompakt, fibroblast ve süngerimsi katmanlardaki kolajen ağının belirgin şişmesi ve bozulması ile ilişkilidir (28). Membran bozulmasında rol alan enzimler arasında MMP-1, MMP-8, MMP-9 bulunur ve amniyotik sıvıda bu enzim konsantrasyonlarının ölçüldüğü immunassay gibi enzimatik yöntemler bulunur. MMP'ler veya kollajenazlar, tercihen kolajen tip I üzerinde etkili olan interstisyel kollajenleri parçalar. Maymon ve ark., PPRM'un, enfeksiyon varlığı ve yokluğunda, amniyotik sıvı MMP-1 konsantrasyonlarında bir artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (29). PPRM'un (PROM değil), MMP-8'in yüksek amniyotik sıvı konsantrasyonları ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Athayde ve diğ. PPRM'lu gebelerin, membranları intakt preterm doğum yapanlara göre daha erken artmış MMP-9 konsantrasyonlarına sahip olduklarını bulmuşlardır. Amniyotik kavitede mikrobiyal invazyonu olan kadınlar, membran durumuna bakılmaksızın mikrobiyal invazyonu olmayanlara göre daha yüksek medyan MMP-9 konsantrasyonlarına sahipti. (erken doğum: 54.5 ng/mL, vs <0.4 ng/mL ve PPRM hastalarında 179.8 ng /mL, 7.6 ng/mL, P <0.001) (30).

Maymon ve diğ. PPRM tanılı kadınlarda amniyotik boşluğun enfeksiyonunun MMP-9'un aktif formlarının konsantrasyonunda önemli bir artış ve

MMP-2'nin aktif formlarının konsantrasyonunda bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (31).

PPROM, amniyotik sıvıda artan nötrofil elastaz konsantrasyonu ve azalan sekretuar lökosit proteaz inhibitörü konsantrasyonu ile ilişkilidir.

İnflamasyon: 34 haftadan önce meydana gelen PPRM vakalarının neredeyse yarısı histolojik koryoamniyonit ile komplikedir. PPRM hastalarının servikal ortamlarında non-laktobasil bakteriyel türlerin varlığının, şiddetli servikal inflamatuvar yanıt ve amniyotik kavitede artmış mikrobiyal invazyon oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PPRM'da gestasyonel yaş küçüldükçe intraamniyotik enfeksiyon oranları artmıştır. 25 hafta altındaki PPRM vakalarında inflamasyon oranı %64 iken bu oran 33-35 hafta arasında %17'dir. İnflamatuvar mediatörler fetal membranların bütünlüğündeki bozulmada ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesinde rol oynamaktadır. Reaktif oksijen radikalleri ve prostaglandinler, sitokinler ve proteinazlar gibi inflamatuvar mediyatörler fetal membranların incelmesinde ve apoptozisinde önemli rol oynar. MMP, elastaz, katepsin ve TNF'ler gibi matriks yıkım enzimleri ve inflamatuvar mediyatörler ikinci trimesterde görülen PPRM'dan sorumludur. Termde koryoamniotik membranların serviks üzerinde uzanan zayıf bir bölgesi vardır. Bu alanda artmış kollajen yenilenmesi ve apoptozis görülür. Preterm fetal membranlarda da zayıf bir alan vardır ancak term ile kıyaslandığında daha güçlüdür. Preterm uterin kontraksiyonlar veya polihidramnios durumunda fetal membranlar üzerindeki aşırı gerilme PPRM riskini arttırmaktadır.

Genetik ve iyatrojenik faktörler: MMP-2 doku inhibitörü ve alfa-3 tip IV kollajen isoform prekürsör haplotipleri olan kadınlarda PPRM daha yüksek oranda görülmektedir. Capece ve ark.'nın yaptığı geniş bir çalışmada hematolojik/koagülasyon fonksiyon bozuklukları, matriks bozulması ve lokal inflamasyon yolakları ile ilgili genler ve PPRM arasında ilişki bulmuştur. Amniyosentez ve fetal cerrahi sonrasında da PPRM görülme riski artmıştır. Ancak bu oran erken gebelikte vajinal kanama, operatörün deneyimi, kullanılan port sayısı gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir.

2.3.4. ÖNCÜL VE KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER

Önceki gebelikte PPRM öyküsü: Çalışmalar istikrarlı bir şekilde PPRM öyküsü bulunmasının rekürrens için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PPRM öyküsü olan kadınlarda preterm doğum riski %13,5 bulunurken PPRM öyküsü olmayan hastalarda %4,1 olarak bulunmuştur. Rekürrens oranlarını bildiren çalışmalarda bu oran %32'ye kadar çıkmıştır.

Antepartum Kanama: Weiss (2004), yaklaşık 14.000 gebede 6-13. haftalar arasında meydana gelen vaginal kanamanın sonuçlarını bildirmişlerdir. Hem hafif, hem de şiddetli kanamalar, daha sonra preterm eylem, ablasyo plasenta ve 24. haftadan önce gebelik kaybıyla ilişkili bulunmuştur. Bir trimesterden fazla görülen antepartum kanama PPRM riskinde 3-7 kat artışa neden olur.

Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler: Sigara kullanımı, gebelik sırasında yetersiz kg alımı ve yasadışı ilaç kullanımının hem düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların insidansı ve sonuçlarında hem de PPRM sonuçlarında önemli rolleri vardır. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içicilerinde PPRM riski 2-4 kat artmıştır. 34 gebelik haftasından önce EMR, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Nikotin, arteriolar konstriksiyona neden olarak desidual iskemi oluşturur. Bunlara ek olarak polihidramnios, inflamasyon ile ilişkili genlerdeki çeşitli genetik polimorfizm, inflamasyon ve kollajen bozuklukları da PPRM için potansiyel risk faktörleridir (32,33).

Enfeksiyon: Genital yol enfeksiyonları PPRM için tanınabilen en yaygın risk faktörüdür. 3 epidemiyolojik kanıt bu ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir:

- a) PPRM olan hastalar ile intakt membranı olan hastalar karşılaştırıldığında amniyotik sıvıda daha fazla patojenik organizma olduğu görülmüştür.
- b) PPRM olmadan preterm doğum yapan hastalar ile PPRM olguları karşılaştırıldığında, erken membran rüptürü olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda histolojik koryoamniyonit olduğu görülmüştür.
- c) Belirgin genital yol enfeksiyonu olan (özellikle bakteriyel vajinozis) hastalarda PPRM sıklığı anlamlı olarak daha fazladır (34,35). Alt genital

yoldaki bakteriyel kolonizasyon ile PPROM arasındaki ilişki şaşırtıcı değildir. Alt genital yolda kolonize olan birçok organizma fosfolipaz üretme kapasitesine sahiptir ve bu, prostoglandin üretimini stimüle eder. Prostoglandin üretimi ile uterusun kontraksiyonları başlayabilir. Ayrıca immün cevap ile birden çok inflamatuvar mediatör üretimi olur ve bu durum fetal zarlarda zayıflığa yol açarak PPROM ile sonuçlanabilir. Konağın immün ve inflamatuvar yanıtının genetik regülasyonu duyarlılıkta ve PPROM ile ilişkili enfeksiyona yanıtta rol oynayabilir.

- d) EMR'li olgularda fetal kord immünglobulinleri olan IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. EMR'li olgularda immünglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen 72 saat içinde pik yapmaktadır. İmmünglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce enfeksiyon varlığını göstermektedir.

Vajinal pH: EMR ile ilgili görülen N. Gonorrhoea, B grubu Streptokoklar ve anaeroblar vajen pH'ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vajinal pH'ı 4.5'tan yüksek olan olgularda PEMR riskinin vajinal pH'ın 4.5 veya altında olan olgulara göre arttığı bildirilmiştir (36,37).

Vitaminler, mineraller ve beslenme faktörleri: Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kolajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar. Amniotik sıvıda antimikrobial ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko eksikliğinde, EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kolajen matürasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilir (38,39,40,41).

Servikal yetmezlik: Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkili olurlar. Böylece, enfeksiyon ve PPROM riski artar. Ayrıca, serklaj sonrası da EMR/PPROM görülebilir. Özellikle acil şartlarda yapılan serklajda, koryoamnionit ve PPROM riski artmaktadır. İkinci trimesterde serviks transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun <25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (38,39).

Prolaktin düzeyi: Prolaktin, PPROM tanılı gebelerin koryonik membranlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Amnion sıvısındaki yüksek PRL düzeyi, membranların su ve elektrolit miktarlarında yaptığı değişiklikler ile membranın elastik kısmını bozmaktadır (42).

Koitus: Koitus ile EMR ve PPROM arasında kesin neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir (32,42,43).

Tablo-1: PPROM nedenleri (44)

*Sistemik
*Çevresel
Sigara kullanımı Madde kullanımı Anemi Düşük sosyoekonomik durum Evli olmamak Önceki gebelikte PPROM öyküsü
*Beslenme
BMI Malnutrisyon
*Genetik
Kollajen vasküler bozukluk (Ehler- Danlos Sendromu, SLE) Fibrillin-1 geninin dahil olduğu hyaluronik asit bozuklukları (Marfan Sendromu)
*İnflamasyon
*Enfeksiyon (ÜSYE, periodontal hastalıklar, sinüzit, üriner sistem enfeksiyonu)
*Kronik kortikosteroid kullanımı
*İnvazif girişim
Amniyosentez Koryon villus örnekleme Kordosentez
*Uterus
Asendan bakteriyel enfeksiyon Antepartum kanama

Abdominal travma
Uterin anomaliler
Servikal yetmezlik
Geçirilmiş servikal konizasyon
Servikal dilatasyon
*Fetal/Uteroplental
Polihidroamniyoz
Çoğul gebelik
Desidual hemoraji/ Ablasyo plasenta
Koryoamniyonit

2.4. TANI

Bazı testler değerlendirmede yararlı olabilir:

Tablo-2: Antepartum Değerlendirme (45)

*DİAGNOSTİK TESTLER
Nitrazin ve Fern testi
Ticari testler (örn. PAMG-1(Amnisure), IGFBP-1 (Actim PROM), ROM plus
*MEMBRAN RÜPTÜRÜ KONFİRME EDİLDİKTEN SONRA YAPILMASI ÖNERİLEN DEĞERLENDİRMELER
Tam kan sayımı
Grup B Streptokok için rektovajinal kültür
USG ile reziduel amniyotik sıvı volümü; fetal gelişme, fetal pozisyon, anatomi, BPP
NST, uterin kontraksiyon frekansı
N. gonorrhoea, C. trachomatis, T. vaginalis ve bakteriyel vaginosis tespiti

Çoğu hastada olmasa da birçok hastada PPRM tanısı hem öykü hem de fizik muayene ile konulabilmektedir. Su geliş öyküsü ile yapılan steril spekulum muayenesinde, posterior vajinal bölgede amniyotik sıvının birikiminin gözlenmesi, tanıda karakteristiktir. Amniyotik sıvının göllenmesi, tanı için altın standarttır. Spekulum muayenesinde göllenme gözlenmezse, hastadan öksürmesi veya fundustan

aşağı doğru bastırmasını istemek, amniyotik sıvının servikal sistemden akışını artırabilir ve tanıyı doğrulayabilir (45). Klinik değerlendirmeye dayanarak, PPRM tanısı vakaların %10-20'sinde belirleyici olabilir (46).

Göllenme hala görülüyorsa, amniyotik sıvı hacmini değerlendirmek için ultrason muayenesi yapılır. Karakteristik su gelişi öyküsü olan bir hastada; oligohidramnios (örn. Amniyotik Sıvı İndeksi [AFI] ≤ 5 cm, en derin vertikal cep [MVP] < 2 cm veya subjektif izlenim) PROM için olası kanıttır, bu nedenle ek tanı testi yapılmaz.

Amniyotik sıvı hacmi düşük veya normale (örn. AFI 6 veya 7 cm veya subjektif izlenim ile) amniyotik sıvıyı tespit etmek için ticari testlerden biri yapılır.

Amniyotik sıvı hacmi normale (örneğin, AFI > 7 cm veya subjektif izlenim ile) veya yüksekse (örn., AFI > 24 cm, MVP ≥ 8 cm veya subjektif gösterim ile), bu PPRM tanısını makul derecede hariç tutar. Hasta doğum eyleminde değilse eve taburcu edilir ve su gelişi tekrarlırsa başvurması için talimatlar verilir (45,46).

Laboratuvar Testleri

2013 yılında yapılan prospektif gözlemsel kohort çalışmalarının toplandığı bir meta-analizde PROM tanısı için IGFBP-1 (Actim PROM) ve Plasental Alfa Mikroglobulin-1 Protein (PAMG-1/Amnisure) araştırması sonucunda, PAMG-1 'in tanıda IGFBP-1'den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (47).

BJOG 2019 klavuzuna göre, amniyotik sıvı göllenmesi açıkça gözlenmediğinde, IGFBP-1 ve PAMG-1 testleri mevcutsa yönetime eklenmelidir. Bu biyokimyasal belirteçleri araştıran çalışmalarda, yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllük bulmuştur (48).

NICE klavuzu, IGFBP-1 ve PAMG-1 ölçümlerinin, hastanın tedavi ve yönetimine karar vermede tek başına kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır. Hastanın medikal ve gebelik özgeçmiş, gestasyonel yaş ve klinik durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (46).

PAMG-1 (Amnisure): Vajinal sıvıdaki eser miktarda Plasental Alfa Mikroglobulin-1 proteinini tespit etmek için immünokromatografi yöntemlerini

kullanan hızlı bir slayt testidir. Plasental Alfa Mikroglobulin-1, desidual hücrelerden salınır. Test, meni veya eser miktarda kandan etkilenmez. Vajinaya steril bir çubuk sokulur, daha sonra bir dakika boyunca, çözücü içeren bir şişeye yerleştirilir ve daha sonra şişeye test bandı daldırılır. Test sonucu, 5 ile 10 dakika içinde iki çizginin varlığıyla ortaya çıkar (Görünür bir çizgi, amniyotik sıvı için negatif bir sonuç anlamına gelir, iki görünür çizgi pozitif bir sonuçtur ve hiçbir şey görünmüyorsa geçersiz sonuç olarak değerlendirilir.). Büyük çalışmalarda, duyarlılık %94.4-98.9, özgüllük %87.5-100 arasında değişmektedir. (49).

IGFBP-1 (Actim PROM): Plasental protein 12 (PP12) olarak da adlandırılan IGFBP-1, desidual ve plasental hücreler tarafından salgılanır ve amniyotik sıvıda, diğer vücut sıvılarına kıyasla çok yüksek bir konsantrasyona sahiptir. Bazı ülkelerde, vajinal sekresyonlarda IGFBP-1'i tespit etmek için yatak başında kullanılmak üzere kullanımı kolay bir immünokromatografi çubuğu (örn. Actim PROM) mevcuttur. Seviye testi, yağ çubuğu üzerinde iki mavi çizginin varlığı ile gösterilir. Test, enfekte vajinal sekresyonlar, idrar, meni veya az miktarda kanın varlığından etkilenmez. Duyarlılık %95-100, özgüllük %93-98 arasında değişmektedir ve pozitif prediktif değer %98'e yaklaşmaktadır. Test, PROM'dan sonra mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirildiğinde daha doğru sonuç verir (50,51).

Plasental Protein 12 ve AlfaFetoprotein (ROM Plus): PPROM tanısı için bir monoklonal / poliklonal antikor testidir, amniyotik sıvıda bulunan iki protein markerini tespit eder: PP12 (IGFBP-1) ve alfa-fetoprotein (AFP). ROM Plus test swabı vajinaya 15 saniye boyunca yerleştirilir, swap bir seyreltici içine yerleştirilir ve daha sonra seyrelticinin bir örneğinin, proteinler varsa bir çizgi geliştiren özel bir test şeridinde yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Eser miktarda kan, testi etkilemez. Çok merkezli prospektif bir gözlemsel çalışmada, 15-42. haftalarda 285 hastada membran rüptürünün teşhisi için bu test, klinik değerlendirme ile (spekulum muayenesi, Ferning ve Nitrazin testleri) karşılaştırılmış, immünoanalizin daha yüksek duyarlılığa (%85'e karşı %99) ve daha düşük özgüllüğe (%98'e karşı 91) sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın bir kısıtlılığı, PROM onayının doğumdan sonraki tıbbi kayıtların incelenmesine dayanmasıdır (52).

Nitrazine ve Fern Testleri

Nitrazine: Vajinal sıvının pH'ını test etmek için Nitrazine kağıdı kullanılır. Amniyotik sıvı pH'ı genellikle 7,0 ile 7,3 arasında bir pH aralığına sahiptir, bu değer normal vajinal pH'ından (3,8-4,2) farklıdır ve genellikle tipik olarak <6,0 olan ancak daha yüksek de olabilen idrarın pH'ından da farklıdır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif Nitrazine testi sonuçları vakaların %5'inden fazlasında görülür (53). Sızıntı aralıklı olduğunda veya amniyotik sıvı diğer sekresyonlarla temas ettiğinde yanlış negatif test sonuçları ortaya çıkabilir. Yanlış pozitif sonuçlar vajinada kan, seminal sıvı veya sabun gibi alkalik sıvıların varlığından kaynaklanabilir. Ek olarak, Proteus türleri ile enfekte olması durumunda idrarın pH'ı yaklaşık 8.0'a yükselebilir. Bu nedenle Nitrazine testi yeni klavuzlara göre önerilmemektedir (54).

Fern Testi: Kurutulmuş amniyotik sıvı, mikroskop altında bakıldığında bir eğrelti otu paterni gösterir. Arka vajinal forniksten gelen sıvı bir lam üzerine sürülür ve en az 10 dakika kurumaya bırakılır. Amniyotik sıvı, kurutulmuş servikal mukusun kalın ve geniş arborizasyon paterninin aksine hassas bir eğrelti paterni üretir. İyi östrojenize servikal mukus veya mikroskop lamı üzerindeki parmak izi yanlış pozitif eğrelti testine neden olabilir; yanlış negatif sonuç, çubuk üzerindeki yetersiz amniyotik sıvı, vajinal akıntı veya kan ile ağır kontaminasyondan kaynaklanabilir.

Evde Yapılan Testler: İngiltere'de pH> 5.2'de renk değiştiren emici bir ped (AmnioSense) mevcuttur. Vajinal flora (örneğin, Candida albicans) yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu test, standart klinik tanı ile karşılaştırıldığında sırasıyla %95.8 ve %87 duyarlılık ve özgüllük belirtmektedir. 139 gebeyi kapsayan bir çalışmada, bu cihazın membran rüptürü tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %65 idi (Sırasıyla % 95 CI 91-100 ve 54-75).

İndigo Karmin Boyası: Bu invaziv testin yerini ticari noninvaziv testler almıştır. Amniyotik sıvı hacmi ciddi şekilde azaldığında bu testin yapılması kolay değildir ve membranlar sağlamsa da membranların rüptürüne neden olabilir. Geçmişte sorunlu vakalarda "tampon testi" yapılmaktaydı. Ultrason rehberliğinde, 9 mL steril salin içerisine 1 mL indigo karmin boyası, amniyotik sıvıya transabdominal olarak enjekte edilir ve vajinaya bir tampon yerleştirilirdi. Yirmi dakika sonra tampon çıkarılırdı ve mavi lekeleme açısından incelenirdi, bu da amniyotik sıvı

sızıntısı olduğunu gösterirdi. Maternal idrarın da maviye boyanabileceği ve amniyotik sıvı ile karıştırılmaması gerektiğine dikkat edilmeliydi. Indigo karmin boya artık Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir. Indigo Karmin'e olası alternatifler arasında sodyum floresan ve fenolsülfotaliyn (varsa) bulunur.

Vajinal / perineal ıslaklığın diğer nedenleri arasında idrar kaçırma, aşırı vajinal akıntı (normal veya enfeksiyonla ilgili), servikal mukus ve terleme bulunur.

Amniyotik sıvının özellikleri: Amniyotik sıvının görünümü (berrak veya soluk sarı) idrara benzer olabilir, ancak amniyotik sıvı enfeksiyon yokluğunda kokusuzdur.

Amniyotik sıvı sızıntısı sürekli veya aralıklı iken, mesane boşaldıktan ve düşük hacimde tutulduktan sonra mesane sızıntısı kesilmelidir.

Yukarıda tartışıldığı gibi, amniyotik sıvı genellikle 7,0 ile 7,3 arasında bir pH aralığına sahiptir, bu değer normal vajinal pH'ı 3,8 ile 4,2 arasındadır ve genellikle tipik olarak <6,0 olan ancak daha yüksek olabilen idrarın pH'ından farklıdır.

Amniyotik sıvı ve idrarın farklı kimyasal bileşimleri vardır (idrar daha yüksek kreatinin ve üre seviyelerine sahiptir), ancak bu ölçüm nadiren endikedir.

Vajinal akıntının özellikleri: Vajinal akıntı, amniyotik sıvı ve idrara benzeyen berrak veya sarı renkte olabilir, ancak genellikle kalındır, sulu değildir ve diğer maddelerden ayıran farklı bulgulara sahiptir.

Terleme perineal ıslaklığa neden olabilir, ancak vajinada birikme eşlik etmez.

Servikal mukus berraktır ve amniyotik sıvı gibi yüksek bir pH'a (7) sahiptir, ancak vajinadaki az miktarda birikimden fazla değildir ve sızıntı kendiliğinden sınırlıdır. Amniyotik sıvının ince görümlü eğrelti deseninin aksine kalın ve geniş bir arborizasyona sahiptir.

Amniyotik sıvı hacminin ultrasonda az görülmesi, PPRM dahil olmak üzere birçok etiyolojiyle ilişkili olabilen, spesifik olmayan bir bulgudur, ancak bu etyolojiler (örn., Fetal böbrek / idrar yolu anomalisi, büyüme kısıtlaması, obstrüktif üropati) sızıntı ile ilişkili değildir ve fetal bulguların sonucudur.

2.5. PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR

PPROM tanılı gebelerde %15-20 oranında intraamniyotik enfeksiyon görülmektedir, postpartum enfeksiyon oranı da %15-20'dir (55). Erken gestasyonel yaşlarda enfeksiyon insidansı daha yüksektir. Ablasyo plasenta, preterm PROM olan gebeliklerin %2-5'ini komplike etmektedir (56).

2.5.1. Enfeksiyon

Amniyotik sıvı, fetus, umbilical kord veya plasentanın enfeksiyonunu kapsar. PPROM nedeniyle doğurtulan hastalardaki intraamniyotik enfeksiyon sıklığı %40-70'tir (57). Yapılan bir sistematik incelemede antibiyotik ile tedavi edilmeyen PPROM hastalarının %20-25'inde intraamniyotik enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (56). Benzer şekilde PPROM gelişen gebelerde, özellikle de gestasyonel yaş küçüldükçe ve latensi periyodu uzadıkça koryoamniyonit insidansı artmaktadır. Koryoamniyonit tüm gebeliklerde %0.5-1 oranında görülürken, PPROM'da koryoamniyonit sıklığı %71'e kadar çıkabilmektedir.

İntraamniyotik enfeksiyon gelişen hastada ateş, maternal lökositoz (>12000), maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, bakteriyemi, pürülan/kötü kokulu amniyotik sıvı gelişi görülebilir. Klinik enfeksiyonu teşhis etmek için klinik değerlendirme (nabız, kan basıncı, ateş yüksekliği ve semptomlar), maternal kan testleri (C-reaktif protein ve beyaz küre sayısı) ve fetal kalp hızı kombinasyonunun kullanılması gerektiği önerilmektedir (54). Klinik sınıflamanın veya testlerin herhangi birinin sonuçları birbiriyle tutarlı değilse, hastanın gözlemine devam edilmesi ve testlerin tekrarlanmasına dikkat edilmesi önerilir. Beyaz küre sayısı kortikosteroidlerin uygulanmasından 24 saat sonra artar ve uygulamadan 3 gün sonra bazal değerine döner. PPROM sonrası histolojik koryoamniyonitin öngörülmesi için CRP değeri, en yol gösterici diagnostik kriterlerden biridir. Koryoamniyonit tanısında, CRP, %68.7 sensitiviteye, %77.1 spesifiteye sahiptir (58). İntraamniyotik enfeksiyonda sezaryen doğum, uterin atoni, postpartum kanama ve kan transfüzyonu riski artmıştır. Patofizyolojik mekanizmalar tam anlaşılammış olsa da enfeksiyon ile doğum anormallikleri ve postpartum kanama arasındaki ilişkinin inflamasyona bağlı myometrial kontraktiledaki fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. İntraamniyotik enfeksiyonu olan hastalar sezaryen ile doğum yaptığında yara yeri

enfeksiyonu, endometrit, septik pelvik tromboflebit ve pelvik abse riskinde artış görülmektedir (59). Maternal sepsis vakalarının %18'i intraamniyotik enfeksiyon ile ilişkilidir. Eğer hasta geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilirse intraamniyotik enfeksiyon ile ilişkili yaşamı tehdit eden sepsis, koagülopati ve ARDS oranları oldukça düşüktür. İntraamniyotik enfeksiyonu olan kadınlara antibiyotik tedavisi verilmeli ve doğurtulmalıdırlar. Antimikrobial tedavinin fetüse de faydası vardır ancak intraamniyotik enfeksiyon sadece doğum ile tedavi edilebilir.

2.5.2. Ablasyo Plasenta

PPROM olan kadınlarda latensi arttıkça plasental ablasyon riski artar. Çünkü membran rüptürünün sebep olduğu inflamasyon plasental ablasyona neden olan olaylar dizisini tetikleyebilir. MMP salınımının artması, apoptozis ile ilişkili genlerin up-regülasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı; doku nekrozuna ve ekstraselüler matriksin bozulmasına sebep olur.

2.5.3 Kord Prolapsusu

Kordonun, fetüsün önünden seyrederek servikal kanala, vajinaya, vajina dışına doğru uzanmasıdır. Obstetrik bir acil durumdur, çünkü umbilikal kord kompresyonu, umbilikal ven tıkanıklığı ve fetal oksijenizasyonu tehlikeye atabilecek umbilikal arter vazospazmı gibi durumlar boy gösterir.

Kord prolapsusu 3 seride canlı doğumların %0.16 ile %0.18'inde meydana gelmiştir ancak 3. trimesterde artan USG kullanımı ile oran yavaşça düşebilir (60).

Patogenez her zaman net değildir fakat genel kabul gören mekanizma; fetal membranların rüptüre olması ile amniyotik sıvının dışarıya doğru yüksek akışıdır.

Umbilikal kord prolapsusu; prezente olan fetal kısım maternal veya fetal özellikler nedeniyle pelvisi yeterince doldurmadığında ve prezente olan fetal kısmı yerinden çıkaran obstetrik girişimler yapıldığında gerçekleşir.

Kord prolapsusu ile ilişkili fetal ve maternal faktörler şunlardır:

-Malprezentasyon

-Prematurite

- Düşük doğum ağırlığı
- Aşağı yerleşimli plasenta
- Uterin malformasyonlar/tümörler
- Eksternal fetal anomaliler
- Multiparite
- Polihidroamniyoz
- Uzun umbilikal kord
- Uzamış doğum eylemi

Obstetrik müdahaleler kord prolapsusu vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur (61).

- Balon kateter ile servikal olgunlaştırma işlemi
- İyatrogenik membran rüptürü
- Doğum indüksiyonu
- İntrauterin basınç kateteri yerleştirilmesi
- İnternal scalp elektrodu uygulaması
- Amniyoinfüzyon
- Eksternal sefalik versiyon
- İnternal podalik versiyon
- Forceps veya vakum uygulanması

Kord prolapsusunun klinik bulguları, genellikle daha önce normal izlemi olan bir hastada ani başlayan şiddetli, uzun süreli fetal bradikardi veya orta ile şiddetli değişken yavaşlamalar ile ortaya çıkar. Fetal kalp atış hızı değişiklikleri tipik olarak membran rüptüründen veya prezente olan kısmı yerinden mobilize eden obstetrik bir müdahalenin hemen ardından ortaya çıkar. Ayrıca, vajinal muayenede tesadüfen titreşimli kord palpe edilebilir veya yırtılmış zarları olan bir hasta, kord sarkması

gördüğünü veya hissettiğini rapor edebilir. Bir seride kord prolapsusu sırasında ortalama servikal dilatasyon 5.8 cm olarak izlenmiştir.

USG, fetüsün prezente olan kısmı ile internal servikal os arasında yer alan umbilikal kordu gösterebilir. Doppler çalışmaları, sonografik incelemede belirsizlik olması durumunda kord pozisyonunu netleştirebilir.

Fetal kalp atım hızı değişikliklerine anne kan basıncında düşüş, taşisistol (30 dakikalık bir pencerede ortalama 10 dakika içinde 5'ten fazla kontraksiyon varlığı), ablasyo plasenta, uterin rüptür ve vasa previa da neden olabilir. Ayırıcı tanıda bu bulgular da düşünülmelidir.

Akut kord prolapsusunun optimal obstetrik yönetimi, kordonun fetal kısım ile doğum kanalı arasında sıkışmasından kaynaklanan ölümü önlemek için acil doğumdur. Belirli durumlarda klinisyenin kararına göre fetüsün sezaryenden daha güvenli ve daha hızlı doğurtulabileceği düşünülüyorsa operasyonel vajinal doğum düşünülebilir. Fakat normal doğum konusunda, kord prolapsusu obstetrik acil olduğu için veriler yetersizdir.

Asfiksi, prematürite ve konjenital anomalilere bağlı komplikasyonlar, kord prolapsusuna bağlı kötü obstetrik sonuçların en önemli nedenleridir. Göbek damarlarının sıkışması, fetal oksijenizasyona müdahale eder; böylece kord kompresyon derecesi, kord prolapsusu ile doğum zamanı arasındaki interval ve intrauterin resüsitasyon manevralarının başarılı kullanımı asfiksi riskini etkiler (62).

2.6. NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

PPROM sonrası fetüs için en önemli riskler prematürite kaynaklı komplikasyonlardır. Sepsis, İVK, NEC, pulmoner hipoplazi, RDS ve ROP prematürite ile ilişkilidir ancak terme yaklaştıkça daha az görülürler. PPRM ile birlikte olan intrauterin inflamasyon artmış nörogelişimsel bozulma ile ilişkilidir ve membran rüptüründeki erken gestasyonel yaş neonatal beyaz madde hasarlanmasındaki artmış risk ile ilişkilidir. Ancak PPRM geliştikten hemen sonra gebeliğin sonlandırılmasının bu riskleri engellemediği görülmüştür. İnfeksiyon ve umbilikal kordon komplikasyonları, preterm doğum sonrası antenatal fetal ölüm riskinde %1-2 artış yapar.

Tablo-3: PPRM/Preterm Eylemin Olası Komplikasyonları

PPROM'UN OLASI NEONATAL KOMPLİKASYONLARI
Respiratuar Distress Sendromu (RDS)
Bronkopulmoner Displazi (BPD)
Pnömotoraks
Pnömoni/Sepsis
Patent Duktus Arteriozus (PDA)
Nekrotizan Enterokolit (NEC)
Prematür Retinopatisi (ROP)
İntraventriküler Kanama (İVK)
Periventriküler Lökomalazi (PVL)
Serebral Palsi (CP)

Erken membran rüptürü, büyük klinik önemi olan obstetrik problemlerin başında gelmektedir. EMR'nin termde veya terme yakın gebelerde olduğunda, komplikasyon oranının azalmasına karşılık prematüre gebeliklerde daha ağır seyrettiği, daha çok fetal ölümle ve maternal morbiditeyle sonuçlandığı görülmektedir. PPRM'da maternal morbiditenin başında koryoamniyonit gibi enfeksiyöz komplikasyonlar gelirken, perinatal morbidite ve mortalitenin nedeni genellikle RDS ve neonatal sepsistir. Lubchenco ve arkadaşları, komplike olmamış PPRM'lu gebelerin yenidoğanlarında neonatal sepsisin diğer yenidoğanlara göre 10 kat arttığını tespit etmişlerdir (63,64,65). Benzer şekilde PPRM gelişen gebelerde, özellikle de gestasyonel yaş küçüldükçe ve latensi periyodu uzadıkça koryoamniyonit insidansı artmaktadır. Koryoamniyonit tüm gebeliklerde %0.5-1 oranında görülürken, PPRM'da koryoamniyonit sıklığı %71'e kadar çıkabilmektedir (66). Prospektif randomize çalışmalar ve meta-analizler PPRM tanılı gebelerde konservatif tedavi planı içinde antibiyotik kullanımının, maternal ve neonatal enfeksiyonu, RDS, İVK ve perinatal mortaliteyi azalttığı yönünde veriler sunmaktadır (67,68, 69,70). PPRM'da genital traktus enfeksiyonu, bu obstetrik problemin primer nedeni olabileceği gibi, PPRM'a sekonder de gelişebilir. Serviko-vajinal enfeksiyona üriner sistem enfeksiyonu da eklenerek yenidoğanın ve annenin

enfeksiyöz morbiditesini artırabilir. Bu nedenle konservatif tedavi planlanan bu tür hastaların genital enfeksiyonlar yönünden olduğu kadar üriner enfeksiyonlar yönünden de iyi monitörize edilmesi gerekmektedir.

2.6.1. Respiratuar Distress Sendromu

Doğumdan sonra kan-gaz değişiminin hemen sağlanması için, akciğerler sıvıdan temizlenirken hızla havayla dolmalıdır. Eş zamanlı olarak pulmoner arteriyel kan akımı belirgin biçimde artmalıdır. Sıvının bir kısmı vajinal doğum sırasında toraksın sıkışması ile atılır, geri kalanı ise pulmoner lenfatiklerle absorbe edilir. Tip 2 pnömositlerce sentezlenen yeterli miktarda surfaktanın varlığı hava ile genişlemiş alveollerin stabilizasyonu için vazgeçilmezdir. Yüzey gerilimini azaltır ve böylece ekspirasyon boyunca akciğerlerin kollapsını önler. Surfaktan yetersizse distal bronşiooller ve alveollerde hyalen membranlar oluşur ve RDS gelişir. Genellikle preterm yenidoğanların bir sorunu olsa da sepsis veya mekonyum aspirasyonu olan term yenidoğanlarda da gelişebilir.

Tipik bir RDS'de taşipne gelişir, göğüs duvarı retrakte olur ve ekspirasyona hırıltı ve burun kanatlarının hareketi eşlik eder. Kanın havalanmayan akciğer alanlarından şanti hipoksemi ile metabolik ve respiratuar asidoza yol açar. Yetersiz periferik dolaşım ve sistemik hipotansiyon belirgin olabilir. Akciğer grafisi diffüz retikulo granuler infiltrasyon ve havayla dolu trakeobronşial ağaç gösterir (hava bronkogramı).

Surfaktan yapımı yeterli olmadığından, alveoller stabil değildir ve düşük basınçlar ekspirasyon sonunda kollapsa neden olur. Pnömositlerin beslenmesi, hipoksi ve sistemik hipotansiyon nedeniyle tehlikeye düşer. Fetal dolaşımın kısmen sürdürülmesi pulmoner hipertansiyona ve sağ-sol şanta neden olur. Alveoler hücrelerde iskemik nekroz oluşur. Oksijen tedavisi başlatıldığında pulmoner damar yatağı dilate olur ve şant tersine döner. Proteinle dolu sıvı, alveoler ductus içine sızar ve alveoler ductusu döşeyen hücreler dökülür. Fibrinden zengin protein ve selüler debristen oluşan hyalen membranlar, dilate alveoller ve terminal bronşioollerini döşer. Membranların altında kalan epitel, nekrotik hale gelir. Bu nedenle Hyalen Membran Hastalığı olarak da bilinir.

Dışarıdan verilen surfaktan tedavisi RDS'yi önleyebilir. Antenatal kortikosteroidler ve surfaktan beraber kullanıldığında toplam ölüm oranı daha fazla azalır. Seger ve Soll'un 2009'da yaptıkları derlemede, profilaktik surfaktan alan bebeklerde pnomotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, BPD ve mortalite risklerinin azaldığını bulmuşlardır (71).

2.6.2. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Yenidoğanın bu barsak bozukluğunda klinik olarak abdominal distansiyon, ileus ve kanlı dışkı görülür. Radyolojik olarak sıklıkla "pnomatosi intestinalis" bulguları vardır (invaze bakterilerin oluşturduğu barsak duvarındaki gaz.). Esas olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür. Nedenleri arasında, hipoksi, sepsis, umbilical kateterizasyon, perinatal hipotansiyon, exchange transfüzyonlar ve inek sütüyle veya hipertonic solüsyonlarla beslenme sayılabilir (72). Tüm bunlar sonunda intestinal iskemiye yol açar. Bu patolojik süreçleri birleştiren hipotez, preterm barsakların bakteriyel kolonizasyona kontrolsüz inflamatuvar yanıtıdır.

Tedavisi tartışmalıdır, laparotomi ile periton drenajının karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada preterm bebeklerin sağkalımı arasında fark bulunamamıştır (73).

2.6.3. PREMATURE RETİNOPATİSİ

Fetal retina, optik sinir merkezinden sentrifugal olarak 4. ay civarında damarlanmaya başlar ve doğumdan kısa bir süre sonra da devam eder. Damarlanma süreci boyunca aşırı oksijen, özellikle temporal kısımda endotel hasarı ile birlikte ağır retinal vazokonstriksiyona ve damar tıkanmalarına neden olur. Yeni damarlanma oluşur, yeni oluşan damarlanma retinayı penetre eder ve vitra içine genişleme gösterirler. Burada protein sızıntısına ve kanamaya yol açacak şekilde patlama eğilimindedirler. Daha sonra retinayı ayıran yapışıklıklar oluşur.

Retinopatiye yol açmadan erişilebilecek oksijen düzeyi net olarak bilinmemektedir. Preterm doğum, yüksek FiO₂'ye maruz kalmayan bebeklerde bile uterus içindeki oksijen içeriği ile karşılaştırıldığında göreceli bir hiperoksemiye neden olur.

2.6.4. BEYİN PATOLOJİLERİ

Preterm bebeklerdeki merkezi sinir sistemi hasarı term bebeklerle karşılaştırıldığında genellikle daha farklı nöroanatomik sekeller yaratır. Preterm bebeklerde genellikle saptanan serebral lezyonlar; intraventriküler kanama, kistik periventriküler lökomalazi, periventriküler hemorajik enfarkt ve yaygın beyaz cevher hasarıdır. Bunların hepsi kötü nörogelişimsel sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kranial sonografi sık gerçekleşen beyin anormallikleri ve akut olayların belirlenmesinde tercih edilen yaklaşımdır. Kistik hasarların gelişimi 2-5 hafta sürdüğünden bu süreç boyunca seri taramalar yapılır. Prematüre doğan çocukların %4-10'unda lezyonların yokluğunda serebral palsi gelişebilir. Başka bir deyişle serebral palsili preterm bebeklerin %90-96'sında kranial sonografi kullanılarak belirlenebilen serebral lezyonlar vardır.

2.6.4.1. İntrakranyal Kanama

Yenidoğanda 4 major intrakranyal kanama kategorisi mevcuttur. Subdural kanama, genellikle travmaya bağlıdır. Subaraknoid kanama ve intraserebellar kanama genellikle term bebeklerde travma ve preterm bebeklerde hipoksi sonucu oluşur. Periventriküler-intraventriküler kanama term bebeklerin yarısında gerek travma gerekse de asfiksi sonucu oluşabilir; ancak olguların %25'inde görülebilir bir neden yoktur. Preterm yenidoğanlarda periventriküler kanamanın patogenezi multifaktöryeldir ve hipoksik-iskemik olaylar, anatomik faktörler, koagülopati ve birçok nedeni içerir. Subdural ve subaraknoid kanama genellikle minimal nörolojik sekel bırakır veya hiç bırakmaz. Ancak beyin parankimi içine kanama, ciddi kalıcı hasara yol açabilir.

2.6.4.2. Periventriküler-İntraventriküler Kanama

Germinal matriksteki frajil kapillerler yırtıldığı zaman, çevre dokulara ventriküler sistem ve beyin parankimine yayılabilen tarzda kanama olur. Bu tip kanama preterm yenidoğanda, özellikle 32. haftadan önce doğanlarda sıktır. Çoğu kanama doğumdan itibaren 72 saat içinde gelişir fakat 24 gün kadar geç de görülebilir. İntraventriküler kanamalar genelde doğumu izleyen ilk 72 saatte fark edildiği için oluşum nedenleri sıklıkla yanlış bir biçimde doğum olaylarına

bağlanmaktadır. Doğum öncesinde de intraventriküler kanama görülebileceğini anlamak gerekir (74).

Kanamaların yaklaşık yarısı klinik olarak sessizdir ve çoğu küçük germinal matriks kanaması ve serebral ventriküllerle sınırlı alanlar hasar bırakmaksızın ortadan kalkar. Geniş lezyonlar hidrosefali veya periventriküler lökomalazi olarak adlandırılan dejenere kistik alanlara neden olabilir. Periventriküler lökomalazinin genişliği, serebral palsi ile ilişkilidir.

Germinal matriks kapiller ağındaki hasar kanın çevre dokulara ekstrasvazyonuna yol açar. Preterm bebeklerde bu kapiller ağ birkaç nedenden dolayı özellikle frajildir. İlk olarak subependimal germinal matriks, içinde seyreden damarlara çok zayıf bir destek oluşturur. İkinci olarak bu bölgedeki venöz anatomi, staz ve konjesyona yol açar ve damarları artan damar içi basınçla rüptüre olmaya yatkın hale getirir. Üçüncü olarak 32 haftadan önce vasküler otheregülasyon bozuktur (75). Aşırı kanama veya preterm doğumun diğer komplikasyonları ölüme neden olmasa bile, hayatta kalanlarda major nörogelişimsel bozukluklar olabilir. Devries ve ark. (1985), çoğu uzun dönemli intraventriküler-periventriküler kanama sekeli periventriküler lökomalaziye bağlamaktadır. Bu dejenere kistik alanlar, en sık iskeminin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve en nadir kanamaya doğrudan yanıt olarak gelişirler (76).

İnsidansı doğumdaki gebelik yaşına bağlıdır. 34 haftadan önce doğmuş olan yenidoğanların yaklaşık %50'sinde, miadında doğanlarınsa yaklaşık %4'ünde kanama bulgusu vardır (77). Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, en erken başlangıçlı kanamaya sahiptir, parankimal dokuya ilerleme olasılığı en yüksektir ve dolayısıyla mortalite oranları en yüksek düzeydedir (78).

İntraventriküler kanamanın şiddeti, nörogörüntüleme çalışmalarıyla değerlendirilebilir. Papile ve ark. (1978), lezyonun genişliği ve prognozu belirlemek için en sık kullanılan sınıflandırmayı tanımlamışlardır.

Grade 1: Kanama germinal matriksle sınırlı

Grade 2: İntraventriküler kanama

Grade 3: Ventriküler dilatasyonla birlikte kanama

Grade 4: Kanamanın parankime yayılımı

Neonatal araştırma ağının verileri, 501 ile 1500 g arasında doğan bebeklerin %30'unda intrakraniyal kanama görüldüğünü ve bunların %12'sinin grade 3 veya 4 olduğunu göstermektedir (79). Jakobi ve ark., grade 1 veya 2 intraventriküler kanaması olan bebeklerde sağ kalım oranının, aynı gebelik yaşındaki kontrol bebeklerine benzer şekilde %90'ın üzerinde ve sekel gelişme oranının yaklaşık %3 olduğunu bildirmişlerdir. Grade 3 ve 4 kanaması olan bebeklerde sağ kalım oranı ise yaklaşık %50 olarak görülmüştür. Grade 1 veya 2 kanaması olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 20. ayda nörogelişimsel sonuçları, kontrol grubuna göre daha kötüdür (80).

Antenatal kortikosteroidlerin doğumdan en az 24 saat önce uygulanması, intraventriküler kanama sıklığı ve şiddetini azaltır.

Preterm doğumdan önce ve sonra belirgin hipoksinin önlenmesinin büyük önem taşıdığı konusunda genellikle fikir birliğine varılmakla beraber baş gelişi bir preterm fetusun elektif sezaryen ile doğurtulmasının periventriküler kanama sıklığını azaltacağına dair inandırıcı kanıtlar yoktur.

2.6.4.3. Periventriküler Lökomalazi

Bu tanım, iskemik veya hemorajik enfarkt sonrasında beynin ak maddesinin derinlerinde gelişen kistik bölgeleri tanımlar. Doku iskemisi, bölgesel nekroza yol açar. Beyin dokusu rejenere olmadığından ve preterm yenidoğanda gliosis az olduğundan, bu geri dönüşümsüz olarak hasarlanmış bölgeler ekolusen kistler olarak görülürler. 2 hafta- 4 ay arasında oluşabilirler.

2.6.4.4. Serebral Palsi

Serebral kaynaklı, yaşamın erken dönemlerinde başlayan, ilerleyici olmayan kronik hareket veya postür anormallikleri ile karakterize bir grup hastalığı anlatmaktadır (81). Epilepsi ve mental retardasyon çoğu zaman serebral palsiye eşlik eder.

Serebral palsy sıklıkla nörolojik disfonksiyonun tipine (spastik, diskinetik veya ataksik) ve etkilenen ekstremitelerin dağılımına göre (kuadripleji, dipleji,

hemipleji veya monopoleji) sınıflandırılır. Serebral palsinin majör tipleri ve sıklıkları şunlardır:

1-Spastik kuadripleji; mental retardasyon, konvülziyon- %20

2-Dipleji; preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık- %30

3- Hemipleji- %30

4-Koreoatetoid tip- %15

5- Karışık formlar (82).

2000 yılında Birleşik Devletler’de serebral palsy oranı %0,31 olarak görülmüştür (83). Moster ve ark. Norveç’te 900.000’den fazla doğumun uzun dönem takibini incelemiştir. Anomalisi olmayan term bebekler arasında serebral palsy oranı %0,1 iken, 23-27 hafta arasında doğanlarda %9,1’dir (84). Yine 2011 yılında yapılan bir çalışmada serebral palsinin en büyük risk faktörünün preterm doğum olduğu saptanmıştır (85).

2.6.4.5. İntraventricüler Kanama

Çeşitli klinik çalışmalar, grade 3 ve 4 intraventricüler kanama ve sonucunda gelişen periventricüler lökomalazinin serebral palsy ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Grade 1 veya 2 kanamalar genellikle ileri doku hasarına neden olmadan dağılırlar.

2.6.4.6. İskemi

Preterm bebekler serebral iskemi ve PVL gelişimine çok yatkındır. 32 haftadan önce beynin vasküler anatomisi 2 sistemden oluşur. Biri korteks içine penetre olur (ventrikülopedal sistem), diğeri ventriküllere kadar ulaşır (ventrikülofugal sistem). Bu iki sistemi birleştiren anastomozlar yoktur. Bundan dolayı bu iki sistem arasında kalan, lateral serebral ventrikül yakınlarında içinden piramidal sistemin geçtiği bu bölge iskemiye son derece yatkın bir bölgedir. 32 haftadan önce oluşan ve iskemiye yol açan vasküler bir yetersizlik, öncelikle bu bölgeyi etkiler. Piramidal sistemde ortaya çıkan hasar spastik diplejiye neden olur.

Kanlanma 32. haftadan sonra kortekse doğru kayar. Dolayısıyla bu dönemden sonra oluşacak hipoksik hasarlar; primer olarak kortikal bölgeyi etkiler.

2.6.4.7 Perinatal Enfeksiyon

Periventriküler lökomalazi, enfeksiyon ve inflamasyonla, intraventriküler kanamadan daha güçlü şekilde ilişkilidir. Perlman ve ark., PVL'nin, uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit ve neonatal hipotansiyon ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu saptamışlardır (86). Yine kronik plasenta inflamasyonunun lökomalazi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (87).

Fetal enfeksiyon, preterm doğum ve serebral palsi arasındaki yolakta anahtar rolde olabilir (88,89). Antenatal genital sistem enfeksiyonu, TNF ve IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin üretimini uyarır. Bunlar da prostaglandin üretimini ve preterm doğumu uyarır. Preterm doğum eylemini uyaran sitokinlerin aynı zamanda oligodendrositler ve myelin üzerinde doğrudan toksik etkisi söz konusudur. Damar rüptürü, doku hipoksisi ve sitokin aracılı hasar masif nöron hücresi ölümü ile sonuçlanır. Glutamat salınarak aşırı kalsiyumun nöron hücrelerine girişine izin verilir. Hücre içi kalsiyumun yükselmesi, nöronlara toksik etki yapar (90).

23-32 hafta arasında doğan bebeklerden oluşan bir cohort çalışmasında uterus içindeki inflamasyon göstergeleri araştırılmıştır. Bunlar, klinik bulgular, sitokin düzeyleri, histolojik bulgular ve mikrobiyal kültür sonuçlarıdır. Kapsamlı psikonörolojik testlerden geçen bebeklerde, bu göstergelerden bağımsız olarak IQ<70, CP veya her ikisinin olma insidansı benzer bulunmuştur.

Enfekte olmayan bebeklerle karşılaştırıldığında koryoamniyonitle komplike olgularda erken başlangıçlı sepsis %4.8'e %0.9 ve bir miktar intraventriküler kanama %22'ye %12 oranları artmıştır.

2.7. PPROM YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

PPROM yönetimi perinatal tıbbın en çekişmeli konuları arasında yerini almaktadır. Bunların nedenleri:

- Problemlili vakalarda doğru tanı koyma sorunu,
- Ekspentan yaklaşım ya da müdahaleye karar verme durumu,

- Tokolitik kullanımı,
- Yönetim sürecinde antibiyotik profilaksisi,
- Antenatal kortikosteroid kullanımında zamanlama ve yönetim,
- Maternal/fetal enfeksiyon monitorizasyonu ve
- Doğum zamanlamasıdır.

2.7.1. Antepartum Değerlendirme

PPROM ile komplike gebeliklerin yönetimi çeşitli faktörlerin dikkate alınmasına bağlıdır. Bu faktörler:

- Gestasyonel yaş,
- Maternal/fetal enfeksiyon varlığı/yokluğu,
- Doğum eylemine girip girmediği,
- Fetal prezentasyon,
- Fetal iyilik hali,
- Gestasyonel yaşa bağlı fetal akciğer maturite tayini,
- Servikal durum (vizuel inspeksiyon) ve
- Yenidoğan bakım ünitesi varlığı gibi kriterleri içerir.

Standart metodlarla enfeksiyon varlığı tayini antibiyoterapi açısından yararlıdır fakat vajinal kültür, vajen florası polimikrobiyal olduğu için yararlı değildir.

Burada anahtar nokta; doğumu indüklemek (veya sezaryen) veya ekspektan yaklaşıma karar vermektir. Erken preterm fetüste (34 haftanın altında), stabil olduğu takdirde gebelik yaşı ile ilişkili morbiditede önemli derecede azalmaya izin vermek için fetusun uterusunda kalma süresini uzatmak yarar sağlamaktadır. Geç pretermle ilgili (34 0/7 hafta- 36 6/7 hafta) küçük bir görüş birliği olmasına rağmen aynı düşünce geçerliliğini korumaktadır. Ancak bu kar/zarar durumunda PPRM ile ilişkili gebelik komplikasyonları ve ekspektan yaklaşıma bağlı doğabilecek sekellerin

arasındaki dengeyi korumak gerekir; intrauterin enfeksiyon, ablasyo plasenta, kord prolapsusu/kompresyonu gibi.

PPROM tanılı gebelerde acil doğum kararı, intrauterin enfeksiyon, ablasyo plasenta ve güven vermeyen fetal izlem durumlarında klinik olarak uygun bir yaklaşımdır. Bu durumların her birinde ekspektan yaklaşımla fetal iyilik hali hızlıca bozulabilir ve doğumdan daha iyi bir müdahale seçeneği yoktur.

Komplikasyon yokluğunda PPRM tanılı 34 hafta altındaki gebelerde ekspektan yaklaşımı öneren konsensuslar mevcuttur. 37 haftaya kadar ekspektan yaklaşımı öneren konsensuslar da mevcuttur.

2.7.2. Ekspektan Yaklaşım Komponentleri

2.7.2.1. Antenatal Kortikosteroid

Kortikosteroidler; akciğerde Tip 1 ve Tip 2 pneumositlerin morfolojik gelişimini hızlandırarak yapısal ve biyokimyasal değişiklikler ile maksimum volüm, gaz değişimi ve akciğer kompliyansını artırır. Tip 1 pneumosit gaz değişimi, Tip 2 pneumosit surfaktan sentezi ve sekresyonundan sorumludur (91). Kortikosteroidler, surfaktan bağlayan protein üretimini ve antioksidan enzimleri artırır. Bu etkilerin olması için fetal akciğerlerin kortikosteroidlere cevap verecek gelişim aşamasına gelmesi gerekir. Kortikosteroidlerin biyokimyasal surfaktan üretimi uyarısının hücre kültürlerinde geçici olduğu gösterilmiştir. Ancak yapısal maturasyon gibi etkiler kalıcıdır (92). Ayrıca kortikosteroidlerin antimitotik etkileri de mevcuttur.

Kortikosteroid seçiminde betametazon ve deksametazonun akciğer maturitesini hızlandırmadaki etkilerinin birbirine üstünlüğü bakımından fark görülmemiştir (93). Betametazon ile ilgili veriler daha fazla olduğu için tercih edilir. Tipik kullanım dozları, Betametazon 1 kürü 24 saat ara ile 12 mg 2 doz/gün, deksametazon 1 kürü 12 saat ara ile 6 mg 4 doz/gün olacak şekilde ayarlanır. Betametazonun 24 saat ara ile 12 mg kullanımı, maksimum reseptör doygunluğu sağladığı gösterilmiştir. Yüksek dozlar down regülasyon yapabilir. Her ikisi de plasentada metabolize olmaz. Obezlerde doz değişmez. Ek olarak hidrokortizon plasentada metabolize edilir. Başka bir patolojiden dolayı hidrokortizon tedavisi

gören ve preterm doğum tehlikesi geçiren gebelerde de betametazon/deksametazon kullanılmalıdır.

Kortikosteroidler, hücre kültüründe fosfatidilkoline yaklaşık 6 saatte bağlanır ve pik değerine yaklaşık 48 saatte ulaşır. Akciğer albümini, kortikosteroid uygulamasından 15 saat sonra azalır, akciğer basıncı düşer ve volümü artar (94).

Kortikosteroid uygulamasından sonra fetal kalp hızında bazı değişiklikler olabilir: FHR; 2 veya 3. günde düşebilir, fetal solunum hareketleri azalabilir, buna bağlı olarak düşük biyofizik profil skoru görülebilir (95). Umbilical arter end-diastolik akımda 1 ile 10 gün arasında sürebilen %63-71 oranında artış görülebilir.

17 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizinde, PPROM'lu kadınlara kortikosteroid verilmesinin RDS (RR 0.81, %95 CI 0.67-0.98) ve İVK (RR 0.49, %95 CI 0.25–0.96) risklerini azalttığını göstermiştir. Steroid ve kontrol grupları arasında, NEC, neonatal sepsis ve Apgar skorunun 5. dakikada 7'den az olma riski açısından fark gözlenmemiştir. Perinatal mortalite, steroid ve kontrol grupları arasında benzer izlenmiştir (96). Maternal steroid kullanımı ile artmış korioamniyonit veya neonatal sepsis riski olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca NICE 2015 Kılavuzu'na göre, tekrarlanan kortikosteroid kürlerinin rutin olarak uygulanmasını önermemekte, son kürden bu yana olan interval, gestasyonel yaş ve 48 saat içinde doğum olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (54).

Randomize klinik çalışmalarda, maternal/fetal enfeksiyon yokluğunda, neonatal ölüm, RDS, İVK, NEC, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 48 saatte sistemik enfeksiyon riski azalmaktadır. Bu advers olaylar için ortalama risk azalması yaklaşık %30-60 oranındadır. 30 çalışmanın incelendiği bir çalışmada antenatal kortikosteroidler, koryoamniyonit ve endometrit riskinde de artışa yol açmamaktadır.

İnfantta ya da çocukluk çağında ise, antenatal kortikosteroidlerin düşük oranda insülin direnci yaptığı izlenmiştir. Çocukluk ve erişkinlik dönemleri incelendiğinde; 3, 6, 12, 22 ve 30 yaş izlemlerinde büyüme, gelişme, akciğer fonksiyonları, psikoseksüel gelişim, nörolojik, oftalmolojik yan etkiler gözlenmemiştir (97).

Maternal etkileri ise; geçici hiperglisemi, total lökosit sayısında %30 artış, lenfosit sayısında azalma ve 3 günden sonra bazal değerlere dönüş görülür. CRP ve ESR'de artışa yol açtığı görülmemiştir (98). Ayrıca betametazonun düşük mineralokortikoid etkisi bulunmakta ise de hipertansiyonu artırdığı gözlenmemiştir. Kan şekeri artışı ilk 12 saatte başlar, yaklaşık 5 güne kadar sürer. Kortikosteroid uygulamasından 12 saat sonra saatlik glukoz takibi önerilir. Kan şekeri >120 mg/dl olursa subkutan insülin, >180-200 mg/dl olursa insülin infüzyonuna başlanabilir.

Daha önce kortikosteroid tedavisi almamış, 34 hafta- 36 hafta 6/7 PPRM tanımlı gebelerde ekspektan yaklaşım yapılmakta ise ve doğum zamanlaması 24 saatten uzun, 7 günden kısa ise kortikosteroid kürü önerilmektedir.

22. haftasında olan PPRM tanımlı gebelerde gelecek 7 gün içinde doğumun öngörülmesi veya ailenin agresif neonatal müdahale istemesi durumunda antenatal kortikosteroid uygulanabilir.

Kurtarma dozları ile ilgili ACOG, düzenli tekrardan kaçınmayı ve iki uygulama ile sınırlamayı önermektedir. Betametazon için 34 haftaya kadar tek kurtarma dozu, 7 gün içinde doğum yapma olasılığı yüksekse veya ilk yapılan kortikosteroid kürü üzerinden 14 günden fazla zaman geçmişse önerilmektedir. 34 0/7 hafta ve 36 6/7 hafta arasında, 7 gün içinde preterm doğum riski olan gebelere, eğer daha önce kür yapılmamışsa, kortikosteroid kürü yapılabilir. PPRM tanımlı gebelerde kurtarma dozu için yeterli klinik kanıt mevcut değildir ve tartışmalıdır (99).

2.7.2.2. Enfeksiyon Monitorizasyonu

CDC (The Centers for Disease Control and Prevention), erken gebelikte seksüel geçişle bulaşan hastalık (örn. HIV, sifiliz, gonore, klamidy, hepatit (HBV yüzey antijeni, antihepatit C virus antikor) tanısı alan ya da risk faktörü olan gebelerin 3. trimesterde tekrar monitorizasyonunu önermektedir. Ek olarak CDC, 25 yaşından genç bütün kadınların, gebeliğin geç dönemlerinde C. trachomatis için tekrar taramasını önermektedir. PPRM tanımlı gebelerde bu taramaların yanısıra Grup B Streptokok taraması da önerilmektedir çünkü preterm doğum açısından Grup

B Streptokok enfeksiyonu yüksek risk taşır. Bazı durumlarda gecikmeyi uzatmak için uygulanan profilaktik antibiyotik tedavisi yeterli olacaktır.

PPROM tanılı gebelerde BV ve T. vaginalis enfeksiyonları için izlem tartışmalıdır. Bakteriyel vajinozis için kullanılan Amsel kriterleri [1-Süt gibi, gri, kötü kokulu, yapışkan akıntı 2- Vagen pH'nın 4.5'ten büyük olması, 3- Pozitif whiff testi (vaginal akıntının %10 KOH ile teması sonucu bayat balık kokusu) 4- %0,9 NaCl ile preparatta "clue cell" görülmesi.] PPRM tanılı gebelerde kullanıldığında amniyotik sıvının vajene geçişi ile beraber pH değişebileceğinden sorunludur, gram boyama pozitifliği BV'i öngördürür fakat %26 duyarlılığa, %97 spesifiteye sahiptir (100). Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT); bakteriyel vajinozis için en sensitif testtir.

Mycoplasma ve türleri için inceleme gerekmez çünkü latent periyodu uzatmak için verilen antibiyoterapi rejimlerinde Azitromisin tedavisi de uygunlanmaktadır ve bu antibiyotik Mycoplasma türlerine de etkili olduğu için özel bir teste gerek duyulmamaktadır.

Grup B Streptokok

Grup B Streptokoklar, gebe kadınların yaklaşık %15-40'ında genital ve gastrointestinal traktusta kolonize olan, gram pozitif koklardandır. GBS kolonizasyonu asemptomatik olmasına rağmen, annede kolonizasyon olması, GBS'nin bakteriyel enfeksiyonun en yaygın nedeni olduğu yenidoğanlarda ve 90 günden küçük bebeklerde enfeksiyonun kritik bir belirleyicisidir. Primer olarak membranların rüptüründen sonra asendan yolla, vajinal kanaldan amniyotik sıvıya geçiş gösterir fakat membranların intakt olduğu durumlarda veya doğum sırasında vajinal kanaldan bulaş da görülebilmektedir.

GBS için spesifik kemoprofilaksi, eğer GBS test sonucu pozitif veya bilinmiyorsa ve doğum yakın zamanda gerçekleşecekse önerilmektedir. GBS kolonizasyonu olan, doğum eyleminde veya 48 saat içinde doğum beklenen gebelerde bekleme süresini uzatmak için ampisilin IV, her 6 saatte 2 gr, 48 saat boyunca uygulanması yeterli olacaktır. IV ampisilin rejimini takiben, 7 gün boyunca oral amoksisilin ve 1 g tek doz azitromisin rejimi uygulanır. Bu rejim

tamamlandıktan sonra antibiyotikler kesilmelidir. Eğer hasta GBS pozitif ise spesifik GBS profilaksisine devam edilmelidir.

2.7.2.3. PPROM'da Antibiyotik Profilaksisi

Enfeksiyon, PPROM'un bir nedeni veya sonucu olabilir. Enfeksiyonun azaltılmasının önemi, koryoamniyonit, membran rüptürü süresi ve serebral palsi gelişimi veya nörogelişimsel bozukluk arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarla vurgulanmaktadır.

22 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde 37 haftadan önce PPROM tanılı 6800 kadının antibiyotik kullanımı değerlendirilmiş, placebo/hiç tedavi almayan gruba göre antibiyotik kullananlarda bazı risklerde önemli ölçüde azalma görülmüş; koryoamniyonit (relative risk [RR] 0.66, 95% CI 0.46-0.96), 48 saat içinde doğum (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) ve 7 gün içinde doğum (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.89), neonatal enfeksiyon (RR 0.67, 95% CI 0.52-0.85), surfaktan kullanımı (RR 0.83, 95% CI 0.72-0.96), neonatal oksijen terapisi (RR 0.88, 95% CI 0.81-0.96), hastaneden taburcu edilmeden önce anormal serebral ultrason taraması (RR 0.81, 95% CI 0.68-0.98) (101) . Perinatal mortalitede önemli bir azalma görülmemiştir (101,103).

Seçilen antibiyotik ve tedavi süresi hala net olarak anlaşılamamıştır; eritromisin 250 mg, günde 4 kez, 10 gün süreyle kullanımı BJOG 2019 kılavuzu tarafından önerilmektedir (54). Eritromisini tolere edemeyen hastalarda penisilin de kullanılabilir (103,104). Ko-amoksilav, yenidoğanda NEC riski nedeniyle verilmemelidir. Ayrıca PPROM tanısı konfirme edilemediyse antibiyotik profilaksisi verilmesi önerilmez. 7 günlük profilaktik antibiyotik kürü 34 haftanın altındaki tüm PPROM tanılı gebelere önerilmektedir. Ayrıca ACOG 2018 kılavuzu, oral azitromisin 1 g tek doz ve IV ampisilin 2 g her 6 saatte bir, 48 saat boyunca, takiben oral amoksisilin 875 mg her 12 saatte bir veya oral 500 mg her 8 saatte bir takip eden 5 gün boyunca önermektedir. Bu rejim, genital traktus patojenlerinin büyük çoğunluğuna karşı aktivite gösterebilmekte ve PPROM sonrası infant morbiditesinin azaltılması için antibiyotik tedavisi üzerine yapılan NICHD ve MFMU çalışmalarındaki rejime (IV ampisilin 2 g her 6 saatte bir ve eritromisin 250 mg her 6 saatte bir 48 saat boyunca, takiben oral amoksisilin 250 mg her 8 saatte bir ve

eritromisin 333 mg her 8 saatte bir 5 gün boyunca) benzer olduğu gözlenmektedir (23).

Azitromisin spesifik olarak koryoamniyonitin önemli nedenlerinden biri olan *Ureoplasma* için spesifiktir. Ayrıca neonatal konjuktivit ve pnömoninin önemli nedenlerinden biri olan *C. trachomatis* için de spesifiktir. Ampisilin ve amoksisilin spesifik olarak GBS, birçok aerobik gram negatif basil ve bazı anaeroblara etkilidir. ACOG tarafından da onay gördüğü üzere, uygulama kolaylığı, gelişmiş GİS toleransı, uygun maliyet profili ve benzer etkinliği nedeni ile azitromisin, birçok merkezde, çok günlük bir eritromisin rejimi yerine tercih edilmektedir (105). Retrospektif çalışmalarda PPRM tanılı kadınlarda eritromisin ve azitromisin kullanımı karşılaştırıldığında gebelik ve neonatal sonuçlar (latent süre, doğum ağırlığı, koryoamniyonit gelişimi, düşük apgar skoru, neonatal sepsis ve RDS) benzer bulunmaktadır (106,107,108,109). Zamanla bakteri duyarlılıklarındaki değişiklikler göz önüne alındığında, optimal profilaktik antibiyotik rejimini belirlemek için devam eden çalışmalara ihtiyaç vardır. Önerilen geniş spektrumlu alternatif bir rejim de seftriakson, klaritromisin ve metronidazoldür (110). Bu rejim, biri PPRM'lu, diğeri membranları intakt olup erken doğum yapan kadınlarda yapılan iki ayrı çalışmada intraamniyotik inflamasyon/enfeksiyonun başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması ile ilişkilendirilmiştir.

Penisilin alerjisi

Anafilaksi için düşük risk varsa; azitromisin 1 g oral ve sefazolin 1 g IV, 8 saatte bir, 48 saat boyunca verilir, takiben sefalekssin 500 mg oral günde 4 kez, 5 gün boyunca uygulanır.

Sefalosporinler neonatal enfeksiyonlarda major rol oynayan GBS ve *E. Coli* bakterilerine karşı koruyucudur.

Anafilaksi için yüksek risk varsa; azitromisin 1 g oral, klindamisin 900 mg her 8 saatte bir, 48 saat boyunca ve gentamisin 5 mg/kg IV, her 24 saatte bir toplam 2 doz, takiben klindamisin 300 mg oral her 8 saatte bir 5 gün boyunca uygulanır.

Bu rejimler de GBS pozitif gebelere karşı uygundur.

Anafilaksi için yüksek risk var ve GBS klindamisine rezistan ise; azitromisin 1 g oral ve vankomisin 20 mg/kg her 8 saatte bir (maksimum tek doz 2 g) 48 saat boyunca verilir.

2.7.2.4. Tokoliz

Tokolizin primer endikasyonu kortikosteroid kürünün en son dozundan sonra 48 saat boyunca etkisini göstermesi için doğumu geciktirmektir. Genel kural, tokoliz 48 saatten fazla uygulanmamalıdır. Ayrıca 4 cm'den fazla dilatasyonu olan, koryoamniyonit düşündüren bulguları olan olgularda da uygulanmamalıdır. Diğer bir kontrendikasyonu ise güven vermeyen fetal durumlar (ablasyo plasenta, nonreaktif NST, kord prolapsusu için riski olanlarda (dilate cx, fetal malprezentasyon vb.) dır.

Tokolitik tedavi (profilaktik veya terapötik) alan veya almayan PPROM'lu kadınların gebelik sonuçlarını değerlendiren 2014 yılında yapılan, randomize çalışmaların sistematik bir derlemesinde, 34 haftadan küçük gebelikler için tokoliz, 48 saat içinde daha az doğum (RR 0.59,% 95 CI 0.34) -1.00; 4 çalışma, n = 243 kadın), 73 saat daha uzun doğum gecikmesi (% 95 CI 20–126), ancak koryoamniyonitte artış (RR 1.79,% 95 CI 1.02-3.14; 3 çalışma, n = 168 kadın) gözlenmiş, perinatal mortalite ve morbiditede anlamlı bir iyileşme olmadığı görülmüştür (111). Tokoliz, apgar 5. dakika skorunun 7'nin altında olma riskini ve aynı zamanda yenidoğanın mekanik ventilasyon ihtiyacını artırmaktadır. Ayrıca 34 haftadan önce kullanımı maternal koryoamniyonit riskini de artırmaktadır. Bu bilgilerden dolayı PPROM'da tokolitik kullanımını desteklemek için yeterli kanıt yoktur (46)

2.7.2.5. Nöroprotektif Etki için Magnezyum Sulfat

Magnezyum sülfatın nöroprotektif etkileri hala tam olarak anlaşılmış değildir. Bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir:

- Kan basıncı stabilizasyonu ile serebral dolaşımı stabilize etmek
- Nöronal membranların stabilizasyonu ve glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin blokajı ile eksitasyonun yarattığı hasarları önlemek
- Antioksidan etki göstermek

- Antiinflamatuvar etki göstermek

Antenatal magnezyum sülfat verilmesi, intraventriküler hemoraji, kistik beyaz cevher hasarı gibi serebral hasarlarda anlamlı bir etkisi olmamakla beraber, preterm bebeklerde serebellar hemoraji riskinde azalma meydana getirdiği saptanmıştır.

24 saat içinde preterm doğum riski yüksek olan kadınlar magnezyum sülfat nöroproteksiyonu adaylarıdır. Bu, PPRM, intakt membranlı preterm doğum veya tıbbi/obstetrik endikasyonlu preterm doğum planlanan kadınları içerir.

Magnezyum sülfat kullanımı ciddi bir miyastenik krize neden olabileceğinden miyastenia gravisli kadınlarda kontrendikedir. Anti-inotropik etkileri nedeniyle bilinen miyokardiyal patolojiler veya kalp iletim bozuklukları olan kadınlarda da magnezyum sülfattan kaçınılmalıdır. Magnezyum böbrekler tarafından elimine edildiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan kadınlar serum magnezyum konsantrasyonunda abartılı bir artışa sahip olabilir ve normal infüzyon dozlarında magnezyum toksisitesi geliştirebilirler. İnfüzyon dozu, böbrek yetmezliği olan [serum kreatinin >1.0 mg / dL veya >88.4 mikromol / L] kadınlarda ayarlanmalı veya verilmemelidir, dağılım hacimleri değişmediği için standart yükleme dozu verilebilir.

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri sonucunda magnezyum sulfatın preterm doğumda veya 24 saat içinde doğum planlanan preterm gebeliklerde uygulanması ile serebral palsy (RR 0.69, %95 CI 0.55-0.88) ve motor disfonksiyonu azalttığı görülmüştür (RR 0.6, %95 CI 0.43–0.83) (112). En yüksek fayda 30 haftadan önce sağlanmaktadır. RCOG; 30 haftadan önce preterm doğum riski olan gebelere magnezyum sülfat verilmesini önermektedir. Doğum 30 hafta ile 33 hafta 6/7 gün arasında gerçekleşmesi bekleniyorsa magnezyum sülfatın göz önünde bulundurulması önerilmektedir (113). Genel kabul gören yaklaşım 24-32 haftalar arasında tedavinin verilmesidir.

Doz rejimi; 20 dakika boyunca 4 g MgSO₄ yüklemesi ve 1g/saat olacak şekilde maksimum 24 saat idamenin devam ettirilmesidir (114). Maternal yan etkiler açısından ölüm, kardiyak arrest veya solunum arresti gibi ciddi maternal sonuçlarda magnezyum ve plasebo kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (115).

Monitorizasyon dikkatli bir biçimde yapılmalı, idrar çıkışı ve derin tendon refleksleri yakından izlenmelidir. Derin tendon refleksleri mevcutsa, solunum sayısı >12/dakika (takipne olmadan) ise ve idrar çıkışı >100 ml/saat ise idameye devam edilebilir.

Magnezyum sülfat, beta agonistler veya kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte uygulandığında maternal yan etkiler artar. Kalsiyum kanal blokerlerinin ve magnezyum sülfatın birlikte kullanımı hakkındaki veriler yetersizdir; ancak olgu sunumları, semptomatik hipokalsemi, hipotansiyon ve kardiyak supresyon riskinde artış olduğunu göstermektedir (116,117). Bu nedenle, tokolize aday 32 haftadan küçük kadınlarda, fetal nöroproteksiyon için magnezyum sülfat alacaksa tokoliz için indometasin veya atosiban tercih edilebilir.

2.7.2.6. Fetal Monitorizasyon

NST ve BPP günlük olarak yapılsa bile bu testler genelde fetal enfeksiyon için sensitif değildir (Günlük NST ve BPP sensitivite: %39 ve %25) (118). Düşük BPP skoru (4/8) standart şekilde yönetilmelidir. Enfeksiyon için prediktif değer düşüktür çünkü düşük skor, enfeksiyona veya oligohidroamniyoza bağlı olabilir.

Amniyotik sıvı volümü

Oligohidroamniyoz umbilikal kord kompresyonu için risk faktörüdür fakat diğer testler gibi maternal/fetal advers etkileri öngörmede prediktif değeri düşüktür.

Fetal gelişim

PPROM'dan sorumlu patolojik süreçler de fetal büyümeye müdahale edebileceğinden fetal büyümenin periyodik ultrason değerlendirmesi mantıklıdır.

Umbilikal Arter Doppleri

FGR olmadıkça umbilikal arter doppleri, PPRM tanılı gebelerde fetal durumu izlemek için kullanışlı bir yöntem değildir.

2.7.2.7. Maternal Monitorizasyon

PPROM tanılı kadınlar, enfeksiyon açısından monitorize edilmelidir fakat en iyi yaklaşım konusunda net bir konsensus olmamakla beraber, rutin klinik

parametreler (Ateş, uterin hassasiyet, kontraksiyon frekansı, maternal/fetal kalp atım hızı) ile izlenmelidir.

Beyaz küre sayılarının veya diğer belirteçlerin inflamasyon / enfeksiyon için periyodik olarak izlenmesinin yararlı olduğu kanıtlanmamıştır (119).

Amniyosentez ile gram boyama, kültür, lökosit esteraz, glukoz konsantrasyonu, IL-6 bakılması tartışmalıdır. Asemptomatik kadınlarda intraamniyotik enfeksiyonu incelemek için rutin olarak amniyosentez önerilmemektedir. Eğer koryoamniyonit tanısı kesin değilse ve ekspektan yaklaşım için daha fazla bilgiye gereksinim varsa, enfeksiyonu dışlamak için amniyosentez yapılabilir. Alınan örnek yetersiz ise klinik olarak tanıya gitmek gerekecektir.

Koryoamniyonit için tanı kriterleri:

-Ateş $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ [102.2°F] veya 38.0°C [100.4°F]- 38.9°C [102.02°F] (30 dk aralarla 2 kere ölçülmeli ve herhangi bir ateş kaynağı olmamalı) ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası olmalı:

-Baseline fetal kalp atımı >160 atım/dk, ≥ 10 dk (akselerasyon, deselerasyon ve variabilite hariç)

-Uterin hassasiyet

-Maternal WBC $> 15,000/\text{mm}^3$ (kortikosteroid yokluğunda ölçülmesi ve ideal olarak sola kayma göstermesi gerekir.)

-Spekulum incelemesi ile serviksten pürülan akıntı gelmesinin görülmesi

Özel Durumlar

Mekonyumlu amniyon sıvısı: Koryoamniyonit kriterlerini karşılamayan PPRM tanılı gebelerde mekonyum varlığı, acil müdahale için bir endikasyon değildir. PPRM hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, genellikle mekonyum boyalı amniyotik sıvısı olanlarda hem aşikar hem de subklinik koryoamniyonit ve pozitif amniyotik sıvı kültürlerinin daha yüksek oranlarda olduğunu bildirmiştir.

İkiz gebelikler

PPROM tanılı ikiz gebelikler, klinik deneyime ve genel kabul gören uygulama modellerine dayanarak PPRM tanılı tekil gebeliklerle aynı şekilde yönetilir.

Kanıtlanmamış Yönetimler

Supplementer progesteron: PPRM'dan sonra progesteron takviyesinin başlatılmasının, gecikme süresini uzatmadığı veya doğumdaki gebelik yaşını artırmadığını gözlemlenmiştir (120). Daha önce preterm doğum öyküsü olup progesteron takviyesi alan hastalarda PPRM tanısından itibaren progesteronun bırakılması önerilmektedir, özellikle vajinal progesteron kullananlarda asendan enfeksiyon riskini artırabileceği öngörülmektedir.

Doku sızdırmazlık ürünleri

Fibrin glue, jelatin sünger gibi doku yapışmasını sağlayan ürünler bazı raporlarda başarı sağlamıştır fakat güvenilirliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Amnioinfüzyon

PPROM tanılı vakalarda antepartum amnioinfüzyon önerilmemektedir. 2014 yılında yapılan bir metaanalizde, 3. trimesterde PPRM tedavisi için olağan bakım alanlara kıyasla, antepartum transabdominal amnioinfüzyon uygulanan hastalarda gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Transabdominal amnioinfüzyon, neonatal ölüm, sepsis, neonatal enfeksiyon ve pulmoner hipoplazide istatistiksel olarak anlamlı azalmalar ile sonuçlanmış ancak her sonuç için veriler düşük-orta kalitede çok küçük çalışmalarla sınırlı olmuştur.

2.8. DOĞUM PLANLAMASI

Doğumda daha gelişmiş bir gebelik yaşına ulaşmak için süregelen ekspektan yönetimin potansiyel faydalarının, uzun süreli PPRM ile ilişkili potansiyel risklerle (enfeksiyon, ablasyo plasenta, kord prolapsusu / kompresyonu) dengelendiği noktayı açıkça bildirecek yüksek kaliteli veri yoktur. Müdahale için en uygun zaman kurumlar arasında değişiklik gösterir ve prematürite ile ilişkili morbidite ile farklı

popülasyonlarda farklılık gösterebilen PPRM komplikasyonlarına bağlı morbidite arasındaki dengeye bağlıdır.

Yakın zamanlarda, 3617 kadının Cochrane incelemesinde PPRM tanılı gebelerde planlı erken doğum ve ekspektan yönetim karşılaştırılmış ve gebeliğin devamı için bir kontrendikasyon olmadığı sürece dikkatli izlem ve monitorizasyon ile ekspektan yönetimin, anne ve bebek için daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Cochrane incelemesinde, planlı erken doğum ve ekspektan yaklaşım arasında, yenidoğan sepsisi veya enfeksiyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Erken doğumun, RDS (RR 1.26, 95% CI 1.05–1.53) ve sezaryen oranını (RR 1.26, 95% CI 1.11–1.44) artırdığı gözlenmiştir. Perinatal ölümler veya intrauterin ölümler arasında fark saptanamamıştır. Erken doğum ayrıca artmış neonatal ölüm (RR 2.55, 95% CI 1.17–5.56) ve ventilasyon ihtiyacı (RR 1.27, 95% CI 1.02–1.58) ile ilişkilidir. 2017 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde, PPRM’lu gebelerde maternal veya fetal herhangi bir sorun oluşmaksızın izlenen yönetimde 37 haftaya kadar ekspektan yaklaşım tercih edilebilir hale gelmiştir. Bu yaklaşım bireysel olarak ele alınmalıdır (46).

2018 yılında yapılan bir çalışmaya göre 37 haftaya kadar ekspektan yaklaşım ile karşılaştırıldığında, planlı erken doğumda; RDS ([RR] 1.26, 95% CI 1.05-1.53), mekanik ventilasyon ihtiyacı (RR 1.27, 95% CI 1.02-1.58), yenidoğan yoğun bakıma kabul oranı (RR 1.16, 95% CI 1.08-1.24), neonatal ölüm (RR 2.55, 95% CI 1.17-5.56), neonatal sepsis (RR 0.93,% 95 CI 0.66-1.30), pozitif yenidoğan kan kültürleri (RR 1.24,% 95 CI 0.70-2.21), genel perinatal mortalite (RR 1.76, CI %95, 0.89-3.50) veya fetal ölüm (RR 0.45,% 95 CI 0.13-1.57) gibi bazı endişe verici sonuçların riski azalmamıştır. Anne için; düşük koryoamniyonit riski (RR 0.50, 95% CI 0.26-0.95), hospitalizasyon süresinin kısalması (mean difference -1.75 gün, 95% CI -2.45 -1.05), artmış sezaryen doğum oranı (RR 1.26, 95% CI 1.11-1.44), artmış endometrit oranı (RR 1.61, 95% CI 1.00-2.59) saptanmıştır (121).

2.8.1. Doğum Şekli

Vajinal doğum için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, çoğu hasta spontan ya da indüklenerek vajinal yolla doğum yapabilir. Sezaryen ile doğum standart endikasyonlar için yapılır. Doğum kararı verildikten sonra servikal olgunlaşmanın

olup olmadığını belirlemek için digital muayene yapılır, Bishop skoru >6 ise standart prosedürlere göre indüksiyon başlanır.

Serviks elverişsiz ise, servikal olgunlaşma için bir prostaglandin (misoprostol) uygulanabilir; bununla birlikte membran rüptürü olan gebeliklerde servikal olgunlaşma ajanının değeri belirlenmemiştir. PROM tanılı kadınlarda doğum indüksiyonu için oksitosine karşı 15 randomize misoprostol çalışmasını içeren bir metaanalizde, 12 ve 24 saat içinde vajinal doğum oranının her iki ilaç için de benzer olduğu bildirilmiştir (122). Prostaglandin E2 de makul bir alternatiftir. PPRM/PROM tanılı gebelerde kullanımının enfeksiyon riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından tıpta uzmanlık tezi olarak belirlenmiştir. Araştırma öncesi, kurum bünyesindeki tıpta uzmanlık eğitim kurulu ve etik kuruldan gerekli izinler alınmıştır. (Karar no:1/2, 09/01/2020)

Araştırmada, 2010-2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran PPRM tanımlı 24-34 hafta arasındaki gebelerin kayıtları çalışma verisi olarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya 24-34 hafta arasında, spekulum muayenesinde aktif su gelişmiş gözlenen veya amniyotik testi pozitif olan, normal gelişim gösteren tekil gebelikler dahil edilmiş, majör konjenital anomalisi olan, çoğul gebeliği olan, 24 haftadan küçük, 34 haftadan büyük gebelikler, kronik hastalıkları olan gebeler hariç tutulmuştur.

Veriler hastanemizin arşiv bölümünde kayıtlı dosyalardan alınmıştır.

Yaş, parite, dilatasyon, profilaktik antibiyotik kullanımı, doğum ağırlığı, son adet tarihi/dating yapılarak gebelik haftası gibi faktörler kaydedilmiştir. Doğum şekilleri, doğumdaki gebelik haftası, doğuma kadar geçen PPRM süresi, doğumdaki yenidoğan ağırlığı, fetal cinsiyet kaydedilmiştir. PPRM haftaları 24-28, 28-32 ve 32 hafta üzeri olarak gruplara ayrılmış, bekleme sürelerine göre yenidoğan sonuçları incelenmiştir. Ayrıca bu haftalarda antibiyotik kullanımı, betametazon kullanımı ve MgSO₄ kullanımının da yenidoğan sonuçlarına etkisi incelenmiştir.

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri, ortalama, standart sapma, yüzde ve frekans şeklinde verilmiştir. Hastaların bekleme sürelerine göre, antibiyotik, betametazon dozu, MgSO₄ dozu, doğum şekli, yenidoğanın cinsiyeti, yoğun bakıma yatış durumu, komplikasyon tiplerine göre fark olup olmadığını incelemek amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Çalışmada hastaların bekleme sürelerine göre gebelik sayısı, doğum sayısı, yaş, bebek ağırlığı, bebek boy ölçümü, yoğun bakım yatış süresi, Apgar skorları, doğum haftası, PPRM haftası ölçümlerinin farklı olup olmadığını incelemek için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Doğum haftasına göre fark tespit edilen ölçümlerde farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek amacı ile Mann Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmada gebelik sayısı, doğum

sayısı, yaşı, bebek ağırlığı, bebek boy ölçümü, yoğun bakım yatış süresi, apgar skorları, doğum haftası, PPRM haftası ölçümlerinin bekleme süreleri ile ilişkilerinin incelenmesi için ise korelasyon analizi yapılmıştır. Analizlerde kritik karar değeri 0,05 olarak alınmıştır. Analizler SPSS 22.00 paket programı ile sonlandırılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2010-2020 yılları arasında başvuran 24-34 hafta arasında PPROM tanılı 242 gebe dahil edildi. Bu gebeler PPROM haftaları 24-28, 28-32 ve 32 hafta üzeri olarak gruplara ayrıldı, bekleme süreleri ise <72 saat ve >72 saat şeklinde gruplandırılarak yenidoğan sonuçları ve özellikleri incelendi.

Tablo 4: Çalışma grubunun demografik özellikleri

Ölçümler	N	mean	sd	Median	Min	Max
Yaş	242	28,22	7,31	27	17	49
Gebelik Sayısı	242	2,25	1,41	2	1	8
Doğum Sayısı	242	1,03	1,17	1	0	5
PPROM Haftası	242	30,61	2,88	32	24	33
Dilatasyon (cm)	242	1,13	1,17	1	0	4
Bebek Ağırlığı (gr)	242	1832,76	564,80	1970	520	2730
Bebek Boy (cm)	242	43,43	5,76	46	20	50
Apgar Skor 1. Dk	242	7,73	1,99	9	0	9
Apgar Skor 5. Dk	242	9,05	1,67	10	0	10
YDYB Yatış Süresi (gün)	240	18,88	21,34	12	0	117

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım

Gebelerin yaş ortalaması 27, gebelik sayıları ortalaması 2, doğum sayısı ortalaması 1 olarak izlendi. PPROM haftası ortalaması 30,61±2,88, servikal dilatasyon 1,13±1,17, yenidoğan yoğun bakım yatış süreleri ortalaması ise 18,88±21,34 olarak izlendi.

Tablo 5: Doğum Özelliklerinin İncelenmesi

Özellik	Kategori	N	%
Doğum Şekli	Normal Doğum	112	46,1
	Sezaryen	130	53,9
Cinsiyet	Erkek	132	54,8
	Kız	110	45,2
Yenidoğan YB	Evet	190	78,8
Yatışı	Hayır	52	21,2

Hastaların %55,2'sinin 72 saat altında, %44,8'inin 72 saat üzerinde bekleme süresine sahip olduğu tespit edildi. Hastaların %46,1'inin normal doğum ve %53,9'unun ise sezaryen ile doğum yaptığı saptandı. Yenidoğanların %54,8'inin erkek ve %45,2'sinin kız cinsiyetinde olduğu görüldü.

Doğum sonrasında bebeklerin %21,2'sinin doğum sonrası solunum desteğine gerek kalmadan anne yanına verildiği ve %78,8'nin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışlarının olduğu görüldü.

Tablo 6: Doğum Endikasyonları

Doğum nedeni	N	%
Eyleme Girme	154	64,0
Fetal Distress	64	26,6
Koryoamniyonit	6	2,5
34 haftayı doldurma	6	2,1
Plasenta Dekolmanı	5	2,1
HELLP Sendromu	3	1,2
Kord Prolapsusu	2	0,8
Ağır Preeklampsi	2	0,8

Doğum endikasyonları incelendiğinde, 154 gebenin doğum eylemine girdiği (%64), 64 gebenin NST takiplerinde fetal distress geliştiği (%26,6), 6 adet gebenin klinik ve laboratuvar olarak koryoamniyonit tanısı aldığı (%2,5), 6 adet gebenin 34 haftayı doldurduğu (%2,1), 5 adet gebede plasenta dekolmanı görüldüğü (%2,1), 3 adet gebeye HELLP sendromu tanısı konulduğu (%1,2), 2 adet gebenin ağır preeklampsi (%0,8) ve 2 adet gebenin de kord prolapsusu (%0,8) olduğu görüldü.

Tablo 7: Uygulanan Medikasyonlar

Özellik	Kategori	n	%
Antibiyotik	Ampisilin±Azitromisin	142	58,9
	Ampisilin	90	37,4
	Diğer (Gentamisin, Klindamisin vb.)	10	3,7
Betametazon	1 kür	152	63,1
	1 doz	90	36,9
MgSO4	Yükleme+İdame	31	12,9
	Yükleme	6	2,5
	Hayır	205	84,6

Gebelerin hepsine antibiyotik tedavi protokolü uygulandı. Gebelerin %58,9'una ampisilin+azitromisin, %37,4'üne sadece ampisilin, %3,7'sine ise diğer grup antibiyotik uygulaması yapıldığı görüldü.

Betametazon 152 hastada 1 kür (%63,1), 89 hastada 1 doz (%36,9) tarzı olacak şekilde tüm gebelere uygulandı.

MgSO4 nöroprotektif amaçlı 24-32 hafta arası toplam 37 gebeye uygulanmış, 31 adet gebe yükleme+idame tedavisi almış (%12,9), 6 adet gebe sadece yükleme alabilmiştir (%2,5).

Tablo 8: Neonatal sonuçlar

YB'da görülen hastalıklar	Kategori	n	%
Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	167	68,9
	Var	75	31,1
Geçici Takipne	Yok	187	77,2
	Var	55	22,8
RDS	Yok	209	86,3
	Var	33	13,7
Pnomoni	Yok	221	91,3
	Var	21	8,7
Sepsis	Yok	190	78,4
	Var	52	21,6
İVK	Yok	238	98,3
	Var	4	1,7
NEC	Yok	220	90,9
	Var	22	9,1
ROP	Yok	230	95,0
	Var	12	5,0
Sarılık (Erken/Geç)	Yok	222	91,7
	Var	20	8,3

Bebeklerin %31,1'inin ciddi solunum sıkıntısı, %22,8'inin geçici takipne, %13,7'sinin RDS, %8,7'sinin pnömoni, %21,6'sının sepsis, %1,7'sinin İVK,

%8,3'ünün erken/geç neonatal sarılık, %9,1'inin NEC, %5'inin ROP tanısı aldığı görüldü.

Tablo 9: Yoğun Bakıma Yatış ve Solunum Desteği Özellikleri

Özellik	Kategori	n	%
Solunum Desteği	Yok	55	22,8
	Entübasyon	89	36,5
	Hood içi O2	38	15,8
	NIPPV	60	24,9
Sonuç	YB yatışı yok	56	22,8
	Taburcu	170	70,5
	Exitus	16	6,7

Çalışmada yenidoğanların %22,8'inin solunum desteğine ihtiyaç duymadığı, %36,5'ine entübasyon, %15,8'ine Hood içi O2 ve %24,9'una NIPPV uygulandığı görüldü.

Hastaların %22,8'inin yoğun bakıma yatış yapmadığı, %70,5'inin yoğun bakıma yatış sonrası sağlıklı bir şekilde taburcu olduğu, %6,7'sinin ise yoğun bakımda yatışı olduğu süre içinde exitus olduğu tespit edildi.

Tablo 10: Bekleme Süreleri ve Ölçümler Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi

Ölçümler		Bekleme Süresi
Yaş	r	-0,03
	p	0,65
Gebelik Sayısı	r	0,03
	p	0,64
Doğum Sayısı	r	0,03
	p	0,61

PPROM Haftası	r	-0.351**
	p	0,01
Dilatasyon (cm)	r	-0.219**
	p	0,01
Doğum Haftası	r	-0,09
	p	0,17

Bekleme süreleri ile hasta yaşları, gebelik sayıları, doğum sayıları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($r=-0.03$, $p=0.65$).

Bekleme süreleri ile PPRM haftası arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0.351$, $p=0.01$). PPRM ne kadar erken gestasyonel haftada gelişirse, bekleme süreleri o kadar fazla izlendi.

Hastaların servikal dilatasyonları ile bekleme süreleri arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0.219$, $p=0.01$). Hastaların servikal dilatasyonları ne kadar az ise o kadar fazla bekleme süresine sahip oldukları izlendi.

Tablo 11: PPRM Haftasına Göre Ölçümler

	Haftalar									p
	24-28 hafta			28-32 hafta			>32 hafta			
	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	N	Ort.	SS	
YDYB Yatış Süresi (gün)	44	20,40	26,61	68	19,24	18,01	130	18,19	21,14	0.83
Bebek Ağırlık (gr)	44	1881,74	545,42	68	1778,60	597,74	130	1844,88	555,49	0.61
Bebek Boy (cm)	44	43,51	5,28	68	42,76	6,36	130	43,75	5,59	0.52
Apgar 1. dk	44	7,81	2,22	68	7,41	2,05	130	7,88	1,88	0.29
Apgar 5. dk	44	9,05	1,88	68	8,85	1,59	130	9,15	1,64	0.49

PPROM haftasına göre sınıflandırıldığında yenidoğanların yoğun bakım yatış sürelerinde, bebek ağırlık ve boy ölçümlerinde, Apgar 1 ve 5. dakika skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 12: PPRM Haftalarına Göre Maternal Özellikler

	Haftalar									p
	24-28 hafta			28-32 hafta			>32 hafta			
	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	
Gebelik Sayısı	43	2,53	1,75	64	1,89	1,13	135	2,33	1,38	0.059
Doğum Sayısı	43	1,21	1,44	64	,80	1,03	135	1,09	1,13	0.164
Dilatasyon (cm)	43	,81	1,20	64	1,13	1,19	135	1,24	1,14	0.050
Yaş	43	29,77	7,78	64	27,58	6,98	135	28,03	7,29	0.329

24-28 hafta, 28-32 hafta, >32 hafta PPRM haftaları ile gebelik sayıları, doğum sayıları, servikal dilatasyonları ve gebelerin yaşları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 13: Faktörler ve Latent Süre İlişkisi-1

	Bekleme süresi						P değeri
	72 saatten küçük			72 saatten büyük			
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	
Gebelik Sayısı	133	2,22	1,47	109	2,29	1,33	0.374
Doğum Sayısı	133	,98	1,17	109	1,09	1,17	0.409
PPROM Haftası	133	31,39	2,46	109	29,65	3,07	0.001
Dilatasyon (cm)	133	1,35	1,08	109	,86	1,23	0.001
Yaş	133	28,22	7,75	109	28,22	6,75	0.728

Bekleme süresi bakımından hastalar <72 saat ve >72 saat olmak üzere iki gruba ayrılıp özellikleri kıyaslandı. Gebelik sayıları, doğum sayıları ve yaş bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Latent süre <72 saat olan grupta, PPROM haftası ve servikal dilatasyon anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.001).

Tablo 14: Faktörler ve Latent Süre İlişkisi-2

		Bekleme Süresi				P
		72 saatten küçük		72 saatten büyük		
		n	%	n	%	
Antibiyotik	Ampisilin+Azitromisin	68	51,1	74	68,5	0.003
	Ampisilin	62	46,6	28	25,9	
	Diğer (Gentamisin, Klindanmisin vb.)	4	2,3	6	5,6	
Doğum Şekli	Normal Doğum	69	51,9	42	38,9	0.044
	Sezaryen	65	48,1	66	61,1	
Cinsiyet	Erkek	62	46,6	70	64,8	0.005
	Kız	72	53,4	38	35,2	

Latent süre ile antibiyotik grupları arasında >72 saat bekleme süresine sahip grupta ampisilin+azitromisin uygulanma oranı daha fazla izlendi (p<0,05). Doğum şekli latent süre <72 saat olan grupta daha yüksek oranda normal doğum iken, >72 saat olan grupta daha yüksek oranda sezaryen idi (p<0,05). Latent süre <72 saat olan grupta daha fazla oranda kız, >72 saat bekleme süresinde daha fazla oranda erkek cinsiyet izlendi.

Tablo 15: 24-28 PPRÖM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonlar Üzerinde Etkisi

Komplikasyon	ANTİBİYOTİK						P	
	Ampisilin+Azitromisin		Ampisilin		Diğer (Gentamisin, Klindamisin vb.)			
	n	%	n	%	n	%		
Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	23	79,3	8	61,5	0	0,0	0.01
	Var	6	20,7	5	38,5	1	100,0	
Geçici Takipne	Yok	20	69,0	12	92,3	1	100,0	0.01
	Var	9	31,0	1	7,7	0	0,0	
RDS	Yok	26	89,7	11	84,6	1	100,0	0.16
	Var	3	10,3	2	15,4	0	0,0	
Pnömoni	Yok	26	89,7	12	92,3	1	100,0	0.13
	Var	3	10,3	1	7,7	0	0,0	
Sepsis	Yok	21	72,4	9	69,2	0	0,0	0.29
	Var	8	27,6	4	30,8	1	100,0	
İVK	Yok	29	100,0	13	100,0	1	100,0	-
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Sarılık	Yok	29	100,0	10	76,9	1	100,0	0.09
	Var	0	0,0	3	23,1	0	0,0	
NEC	Yok	28	96,6	11	84,6	1	100,0	0.37
	Var	1	3,4	2	15,4	0	0,0	
ROP	Yok	28	96,6	12	92,3	1	100,0	0.67
	Var	1	3,4	1	7,7	0	0,0	

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının sadece ampisilin alan grupta daha yüksek oranlarda olduğu görüldü (p=0.01).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının Ampisilin+Azitromisin grubunda daha yüksek oranlarda olduğu görüldü (p=0.01).

Tablo 16: 28-32 PPROM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonlar Üzerinde Etkisi

		ANTİBİYOTİK						P	
Komplikasyon		Ampisilin+Azitromisin		Ampisilin		Diğer (Gentamisin, Klindamisin vb)			
		N	%	n	%	n	%		
PPROM HAFTASI 28-32w	Ciddi	Yok	25	62,5	18	72,0	1	33,3	0.04
	Solunum Sıkıntısı	Var	15	37,5	7	28,0	2	66,7	
	Geçici	Yok	31	77,5	20	80,0	3	100,0	0.13
	Takipne	Var	9	22,5	5	20,0	0	0,0	
	RDS	Yok	35	87,5	20	80,0	3	100,0	0.36
		Var	5	12,5	5	20,0	0	0,0	
	Pnomoni	Yok	36	90,0	24	96,0	2	66,7	0.26
		Var	4	10,0	1	4,0	1	33,3	
	Sepsis	Yok	31	77,5	19	76,0	2	66,7	0.59
		Var	9	22,5	6	24,0	1	33,3	
	İVK	Yok	40	100,0	25	100,0	2	66,7	-
		Var	0	0,0	0	0,0	1	33,3	
	Sarılık	Yok	35	87,5	22	88,0	3	100,0	0.49
		Var	5	12,5	3	12,0	0	0,0	
	NEC	Yok	34	85,0	24	96,0	3	100,0	0.18
		Var	6	15,0	1	4,0	0	0,0	
	ROP	Yok	37	92,5	24	96,0	3	100,0	0.38
		Var	3	7,5	1	4,0	0	0,0	

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının ampisilin+azitromisin alan grupta daha yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne, RDS, pnömoni, sepsis, NEC, erken/geç neonatal sarılık ve ROP görülme oranlarının antibiyotik gruplarında benzer seviyelerde olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 17: >32 PPROM Haftasına Göre Antibiyotik Kullanımının Neonatal Komplikasyonları Üzerinde Etkisi

PPROM HAFTASI	Komplikasyon	ANTİBİYOTİK							
		Ampisilin+ Azitromisin		Ampisilin		Diğer (Genta, Klindan vb.)		P	
		n	%	n	%	n	%		
PPROM HAFTASI >32w	Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	55	75,3	34	65,4	2	40,0	0.02
		Var	18	24,7	18	34,6	3	60,0	
	Geçici Takipne	Yok	54	74,0	40	76,9	5	100,0	0.05
		Var	19	26,0	12	23,1	0	0,0	
	RDS	Yok	60	82,2	48	92,3	4	80,0	0.17
		Var	13	17,8	4	7,7	1	20,0	
	Pnömoni	Yok	66	90,4	49	94,2	4	80,0	0.03
		Var	7	9,6	3	5,8	1	20,0	
	Sepsis	Yok	57	78,1	45	86,5	5	100,0	0.03
		Var	16	21,9	7	13,5	0	0,0	
	İVK	Yok	71	97,3	51	98,1	5	100,0	0.29
		Var	2	2,7	1	1,9	0	0,0	
	Sarılık	Yok	68	93,2	48	92,3	5	100,0	0.31
		Var	5	6,8	4	7,7	0	0,0	
	NEC	Yok	66	90,4	49	94,2	3	60,0	0.58
		Var	7	9,6	3	5,8	2	40,0	
	ROP	Yok	68	93,2	51	98,1	5	100,0	0.36
		Var	5	6,8	1	1,9	0	0,0	

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının ampisilin alan grupta daha yüksek, ampisilin+azitromisin alan grupta daha düşük olduğu görüldü (p=0.02).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde pnömoni görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü (p=0.03).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde sepsis görülme oranlarının sadece ampisilin alanlarda daha düşük düzeylerde olduğu görüldü (p=0,03).

Tablo 18: 24-28 Haftada Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Komplikasyon		BETAMETAZON				p	
		1 Kür		1 Doz			
		n	%	n	%		
PPROM HAFTASI 24-28w	Ciddi Solunum	Yok	21	72,4	10	71,4	0.75
		Var	8	27,6	4	28,6	
	Sıkıntısı	Yok	22	75,9	11	78,6	0.86
		Var	7	24,1	3	21,4	
	Geçici Takipne	Yok	26	89,7	12	85,7	0.61
		Var	3	10,3	2	14,3	
	RDS	Yok	26	89,7	13	92,9	0.63
		Var	3	10,3	1	7,1	
	Pnomoni	Yok	19	65,5	11	78,6	0.13
		Var	10	34,5	3	21,4	
	Sepsis	Yok	29	100,0	14	100,0	-
		Var	0	0,0	0	0,0	
	İVK	Yok	28	96,6	12	85,7	0.01
		Var	1	3,4	2	14,3	
	Sarılık	Yok	27	93,1	13	92,9	0.67
		Var	2	6,9	1	7,1	
	NEC	Yok	28	96,6	13	92,9	0.25
		Var	1	3,4	1	7,1	
ROP	Yok						
	Var						

PPROM haftası 24-28 hafta olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, geçici takipne, RDS, pnömoni, sepsis ve ROP görülme oranlarının betametazon gruplarında benzer seviyelerde olduğu görüldü (p>0.05).

Tablo 19: 28-32 PPROM Haftasında Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Komplikasyon		BETAMETAZON				p	
		1 Kür		1 Doz			
		n	%	n	%		
PPROM HAFTASI 28-32w	Ciddi Solunum	Yok	32	68,1	12	57,1	0.19
	Sıkıntısı	Var	15	31,9	9	42,9	
	Geçici Takipne	Yok	34	72,3	20	95,2	0.01
		Var	13	27,7	1	4,8	
	RDS	Yok	41	87,2	17	81,0	0.37
		Var	6	12,8	4	19,0	
	Pnomoni	Yok	43	91,5	19	90,5	0.81
		Var	4	8,5	2	9,5	
	Sepsis	Yok	38	80,9	14	66,7	0.04
		Var	9	19,1	7	33,3	
	İVK	Yok	47	100,0	20	95,2	-
		Var	0	0,0	1	4,8	
	Sarılık	Yok	39	83,0	21	100,0	0.04
		Var	8	17,0	0	0,0	
	NEC	Yok	41	87,2	20	95,2	0.06
		Var	6	12,8	1	4,8	
	ROP	Yok	44	93,6	20	95,2	0.49
		Var	3	6,4	1	4,8	

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, RDS, pnömoni, NEC ve ROP görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının 1 kür betametazon yapılan grupta daha fazla sayıda olduğu görüldü ($p=0.01$).

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde 1 doz betametazon alan grupta daha yüksek oranda sepsis, daha düşük oranda sarılık görüldü ($p=0.04$).

Tablo 20: >32 PPROM Haftasında Betametazon Dozlarının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Komplikasyon		BETAMETAZON				p	
		1 Kür		1 Doz			
		m	%	m	%		
PPROM HAFTASI >32w	Ciddi Solunum	Yok	51	67,1	40	74,1	0.08
	Sıkıntısı	Var	25	32,9	14	25,9	
	Geçici Takipne	Yok	57	75,0	42	77,8	0.64
		Var	19	25,0	12	22,2	
	RDS	Yok	64	84,2	48	88,9	0.61
		Var	12	15,8	6	11,1	
	Pnomoni	Yok	72	94,7	47	87,0	0.15
		Var	4	5,3	7	13,0	
	Sepsis	Yok	60	78,9	47	87,0	0.11
		Var	16	21,1	7	13,0	
	İVK	Yok	74	97,4	53	98,1	0.62
		Var	2	2,6	1	1,9	
	Sarılık	Yok	69	90,8	52	96,3	0.13
		Var	7	9,2	2	3,7	
	NEC	Yok	69	90,8	49	90,7	0.91
		Var	7	9,2	5	9,3	
	ROP	Yok	72	94,7	52	96,3	0.77
		Var	4	5,3	2	3,7	

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, geçici takipne, RDS, pnömoni, sepsis, İVK, sarılık, ROP ve NEC görülme oranlarının farklı betametazon dozlarında benzer seviyelerde olduğu görüldü ($p>0.05$).

Tablo 21: 24-28 PPROM Haftasında Magnezyum Sulfat Uygulamasının Neonatal Sonuçlara Etkisi

Komplikasyon		MGSO4						p
		Y+I		Yükleme		Hayır		
		n	%	n	%	n	%	
Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	2	50,0	1	100,0	28	73,7	0.03
	Var	2	50,0	0	0,0	10	26,3	
Geçici Takipne	Yok	3	75,0	1	100,0	29	76,3	0.61
	Var	1	25,0	0	0,0	9	23,7	
RDS	Yok	3	75,0	1	100,0	34	89,5	0.32
	Var	1	25,0	0	0,0	4	10,5	
Pnomoni	Yok	3	75,0	1	100,0	35	92,1	0.28
	Var	1	25,0	0	0,0	3	7,9	
Sepsis	Yok	2	50,0	1	100,0	27	71,1	0.02
	Var	2	50,0	0	0,0	11	28,9	
PPROM HAFTASI 24-28w İVK	Yok	4	100,0	1	100,0	38	100,0	
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Sarılık	Yok	3	75,0	1	100,0	36	94,7	0.04
	Var	1	25,0	0	0,0	2	5,3	
NEC	Yok	3	75,0	1	100,0	36	94,7	0.08
	Var	1	25,0	0	0,0	2	5,3	
ROP	Yok	3	75,0	1	100,0	37	97,4	0.01
	Var	1	25,0	0	0,0	1	2,6	

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne, RDS, pnömoni, NEC görülme oranlarının MgSO4 uygulama gruplarında benzer olduğu görüldü ($p>0.05$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının MgSO4 yükleme+idame verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.03$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde sepsis, erken/geç neonatal sarılık ve ROP görülme oranlarının MgSO4 verilen gebelerde daha yüksek olduğu görüldü (p=0.02).

Tablo 22: 28-32 PPRM Haftasında MgSO4 Uygulamasının Neonatal Sonuçlara Etkisi

	Komplikasyon	MGSO4				p	
		Evet		Hayır			
		n	%	n	%		
PPROM HAFTASI 28-32w	Ciddi	Yok	10	83,30	34	60,70	
	Solunum Sıkıntısı	Var	2	16,70	22	39,30	0.02
	Geçici	Yok	10	83,30	44	78,60	
	Takipne	Var	2	16,70	12	21,40	0.26
	RDS	Yok	8	66,70	50	89,30	0.04
		Var	4	33,30	6	10,70	
	Pnomoni	Yok	10	83,30	52	92,90	0.09
		Var	2	16,70	4	7,10	
	Sepsis	Yok	5	41,70	47	83,90	0.01
		Var	7	58,30	9	16,10	
	İVK	Yok	12	100,00	55	98,20	-
		Var	0	0,00	1	1,80	
	Sarılık	Yok	10	83,30	50	89,30	0.16
		Var	2	16,70	6	10,70	
	NEC	Yok	10	83,30	51	91,10	0.19
		Var	2	16,70	5	8,90	
	ROP	Yok	8	66,70	56	100,00	0.03
		Var	4	33,30	0	0,00	

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, RDS, ROP ve sepsis görülme oranlarının MgSO4 verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne, pnömoni, sarılık, NEC görülme oranlarının MgSO4 verilen/verilmeyen grupta benzer olduğu görüldü (p>0.05).

Tablo 23: Bekleme Süreleri ve PPRM Haftalarına Göre Solunum Desteği Özellikleri

	Bekleme Süresi											
	72 saatten küçük						72 saatten büyük					
	Hafta						Hafta					
	24-28 hafta		28-32 hafta		>32 hafta		24-28 hafta		28-32 hafta		>32 hafta	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	0	-	5	17,2	33	36,3	2	6,7	3	8,6	12	27,9
Entübasyon	13	100	16	51,7	12	13,2	25	83,3	15	42,	8	18,6
Hood	0	-	5	17,2	17	18,7	0	-	5	14,3	11	25,6
NIPPV	0	-	4	13,8	29	31,9	3	10	12	34,3	12	27,9

24-28, 28-32, >32 PPRM haftaları arasında <72 saat bekleme süresine sahip gebelerin bebeklerinde entübasyon oranı, >72 saat bekleme süresi olanlardan anlamlı olarak daha fazla izlendi.

Tablo 24: 24-28 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

		24-28 hafta				P
		72 saatten küçük		72 saatten büyük		
		Sayı	%	Sayı	%	
		Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	8	61,5	
	Var	5	38,5	13	43,3	
Takipne	Yok	13	100,0	29	96,7	0.505
	Var	0	0,0	1	3,3	
RDS	Yok	9	69,2	21	70,0	0.960
	Var	4	30,8	9	30,0	
Pnomoni	Yok	9	69,2	25	83,3	0.296

	Var	4	30,8	5	16,7	
Sepsis	Yok	7	53,8	16	53,3	0.795
	Var	6	46,2	14	46,7	
İVK	Yok	12	92,3	29	96,7	0.533
	Var	1	7,7	1	3,3	
Sarılık (erken/geç)	Yok	13	100,0	24	80,0	0.082
	Var	0	0,0	6	20,0	
NEC	Yok	9	69,2	22	73,3	0.783
	Var	4	30,8	8	26,7	
ROP	Yok	10	76,9	24	80,0	0.820
	Var	3	23,1	6	20,0	

24-28 hafta PPRM tanımlı gebelerin bebeklerinde bekleme süreleri ile neonatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 25: 28-32 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

		28-32 hafta				P değeri
		72 saatten küçük		72 saatten büyük		
		Sayı	%	Sayı	%	
		Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	19	65,5	
Var	10		34,5	16	45,7	
Geçici Takipne	Yok	21	72,4	27	77,1	0.664
	Var	8	27,6	8	22,9	
RDS	Yok	23	79,3	30	85,7	0.499
	Var	6	20,7	5	14,3	

Pnomoni	Yok	26	89,7	32	91,4	0.809
	Var	3	10,3	3	8,6	
Sepsis	Yok	23	79,3	26	74,3	0.637
	Var	6	20,7	9	25,7	
İVK	Yok	28	96,6	35	100,0	0.268
	Var	1	3,4	0	0,0	
Sarılık (erken/geç)	Yok	25	86,2	30	85,7	0.955
	Var	4	13,8	5	14,3	
NEC	Yok	25	86,2	30	85,7	0.955
	Var	4	13,8	5	14,3	
ROP	Yok	28	96,6	33	94,3	0.669
	Var	1	3,4	2	5,7	

28-32 hafta PPRM tanımlı gebelerin bebeklerinde bekleme süreleri ile neonatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İVK bekleme süresi >72 saat olanlarda hiç görülmedi.

Tablo 26: >32 Hafta Bekleme Sürelerine Göre Neonatal Sonuçlar

		32 hafta ve üstü				P
		72 saatten küçük		72 saatten büyük		
		Sayı	%	Sayı	%	
Ciddi Solunum Sıkıntısı	Yok	67	73,6	36	83,7	0.196
	Var	24	26,4	7	16,3	
Geçici Takipne	Yok	68	74,7	28	65,1	0.249
	Var	23	25,3	15	34,9	
RDS	Yok	86	94,5	39	90,7	0.411
	Var	5	5,5	4	9,3	

Pnomoni	Yok	87	95,6	41	95,3%	0.947
	Var	4	4,4	2	4,7	
Sepsis	Yok	80	87,9	37	86,0	0.762
	Var	11	12,1	6	14,0	
İVK	Yok	90	98,9	43	100,0	0.490
	Var	1	1,1	0	0,0	
Sarılık (erken/geç)	Yok	87	95,6	42	97,7	0.555
	Var	4	4,4	1	2,3	
NEC	Yok	90	98,9	43	100,0	0.490
	Var	1	1,1	0	0,0	
ROP	Yok	91	100,0	43	100,0	NA
	Var	0	0,0	0	0,0	

>32 hafta PPRM tanımlı gebelerin bebeklerinde bekleme süreleri ile neonatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). ROP bu haftalarda hiç görülmedi. İVK ise >72 saat bekleme süresine sahip olanlarda hiç görülmedi.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 2010-2020 arasında Sağlık Bilimleri Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 24-34 hafta PPROM tanılı gebelerde bekleme süresinin neonatal sonuçlara etkisini görmek amaçlanmıştır. Çalışmaya 242 gebe dahil edilmiş, 24-28 hafta,28-32 hafta ve 32 hafta üzeri olarak üç gruba ayrılmıştır. Bekleme süresi ise <72 saat ve >72 saat olarak gruplandırılmıştır.

PPROM'da yaklaşımı belirleyen en önemli faktör; PPROM'un meydana geldiği gebelik haftasıdır. Fetusun yaşama şansını ve yaşam kalitesini arttırabilmek için gebelik süresini olabildiğince uzatmaya çalışırken, aynı zamanda meydana gelebilecek maternal ve fetal ciddi komplikasyonların da gelişebileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda hasta yaşı, paritesi, başvuru sırasındaki PPROM haftası, başvuru sırasındaki servikal dilatasyonu, hastanemizde uyguladığımız antibiyotikler, nöroproteksiyon için kullanılan magnezyum sülfat, akciğer maturasyonu için uygulanan betametazon tedavisi, doğum şekilleri, bekleme süresi, doğum endikasyonları, doğum haftaları, yenidoğan ağırlık ve boyu, yenidoğan yoğun bakım yatış kabul oranları ve gelişen komplikasyonlar ele alınmıştır.

Melamed ve ark., 23-34 gebelik haftasında 66775 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada PPROM haftası ne kadar erken gestasyonel yaşta ise ve/veya dilatasyon ne kadar azsa o kadar fazla bekleme süresi saptamış (123). Çalışmamızda bekleme süreleri ile PPROM haftası arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0,351$, $p=0.01$). PPROM ne kadar erken gestasyonel haftada gelişirse, bekleme süreleri o kadar fazla izlenmiştir. Hastaların servikal dilatasyonları ile bekleme süreleri arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0,219$, $p=0.01$). Hastaların servikal dilatasyonları ne kadar az ise o kadar fazla bekleme süresine sahip oldukları izlenmiştir.

Hutzal ve ark. 22-34 hafta arası pretermelerde herhangi bir profilaktik antibiyotik kullananlar ile placeboyu karşılaştırmış, antibiyoterapinin RDS, NEC, PVL ve neonatal mortaliteyi etkilemediği, İVK'yı ve neonatal sepsisi önemli

derecede azalttığı izlenmiş (124). Çalışmamızda PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının sadece ampisilin alan grupta daha yüksek saptandı ($p=0.01$).

PPROM haftası >28 hafta olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranları en yüksek oranda diğer grup antibiyotik alanlarda görüldü ($p<0.05$).

PPROM haftası >32 hafta olan gebelerin bebeklerinde pnömoni görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ($p=0.03$).

Drassinower ve ark. 2015 yılında 24-32 hafta 1596 PPROM tanılı gebenin bekleme süresinin neonatal sepsis riskinin artışı ile ilişkisini incelemiştir. PPROM haftaları 24-28 hafta, 28-30 hafta, 31-32 hafta olarak gruplandırılmış, gecikme süresi de 0-6 gün, 7-13 gün, 14-20 gün, 21-27 gün ve >4 hafta olarak gruplandırılmış. >4 hafta bekleme süresinde neonatal sepsis riskinde önemli derecede azalma olduğu görülmüş (6.8% vs 17.2%, RR 0.40, 95% CI 0.24-0.66.) (125). Nayot ve ark., 2012 yılında 25-28, 29-32, 33-36 hafta arası PPROM tanılı gebelerde latent sürenin neonatal sonuçlara etkisi incelemiş, bekleme süresi <72 saat ve >72 saat olarak alınmış, 25-28 hafta ve 29-32 PPROM haftaları arasında, >72 saat bekleme süresi olanlarda RDS, İVK ve ROP oranlarında azalma saptanmış. NEC oranı 33-36 PPROM haftaları arası >72 saat bekleme süresine sahip olanlarda artmış (126). Çalışmamızda ise bu gruplar arasında bekleme süresine göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 28-32 haftada İVK, >72 saat bekleme süresinde saptanmadı. >32 haftada ise hiç ROP izlenmedi, İVK ve NEC ise >72 saat bekleme süresine sahip olanlarda hiç görülmedi.

Vermillion ve ark., 1999'da 24-34 hafta PPROM'larda betametazon dozlarını 3 grupta karşılaştırmış [kontrol grubu/1 kür/ çoklu kür (3-6 doz)] ve neonatal sonuçlar incelenmiş, neonatal sepsis multipl kür verilen grupta daha fazla izlenmiş, İVK ve NEC kontrol grubunda daha fazla izlenmiş (127). Komal Gaur ve Barna Ganguly, 111 adet <37 hafta gebede (ort. GA 33,5w) tek doz betametazonun RDS'ye etkisini incelemiş, tek doz betametazon yapılan grupta RDS anlamlı olarak daha fazla izlenmiş (128). Çalışmamızda PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının 1 kür betametazon yapılan grupta

daha fazla sayıda olduğu görüldü ($p=0.01$). 1 doz betametazon alan grupta daha yüksek oranda sepsis, daha düşük oranda sarılık görüldü ($p=0.04$). RDS açısından haftalara göre anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Petrova ve ark., 23-31 hafta arası pretermelerde nöroproteksiyon amacı ile verilen $MgSO_4$ tedavisinin beyin koruyucu olduğunu saptamış (129), Amanda Horton ve ark. da 24-32 hafta arası nöroproteksiyon amacı ile verilen $MgSO_4$ 'ün İVK insidansını azalttığını saptamış (130). Çalışmamızda haftalara ve bekleme sürelerine göre gruplamada İVK oranları benzer olarak izlendi ($p>0.05$).

Elimian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23-34 hafta arası $MgSO_4$ verilen gebelerde neonatal sonuçlar karşılaştırılmış ve RDS, İVK, NEC, PVL açısından anlamlı fark izlenmemiş (131). Çalışmamızda PPRM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının $MgSO_4$ yükleme+idame verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,03$). PPRM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı ve RDS'nin $MgSO_4$ verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Diğer hafta gruplarında İVK ve RDS benzer oranda izlendi ($p>0.05$).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2010-2020 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 24-34 hafta PPROM tanılı gebelerde bekleme süresinin neonatal sonuçlara etkisini görmek için hastanemizde tedavi görüp doğum yapan 242 gebe dahil edilmiş, 24-28 hafta, 28-32 hafta ve 32 hafta üzeri olarak üç gruba ayrılmıştır. Bekleme süresi ise <72 saat ve >72 saat olarak gruplandırılmıştır.

Latent süre ile parametreler incelendiğinde gebelerin yaşları, gebelik ve doğum sayıları ile latent süre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların bekleme süreleri ile PPROM haftası arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0,351$, $p=0,01$). PPROM ne kadar erken gestasyonel haftada gelişirse, bekleme süreleri o kadar fazla izlendi.

Hastaların servikal dilatasyonları ile bekleme süreleri arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0,219$, $p=0,01$). Hastaların servikal dilatasyonları ne kadar az ise o kadar fazla bekleme süresine sahip oldukları izlendi. Latent süre <72 saat olan grupta, PPROM haftası ve servikal dilatasyon anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.001$).

24-28 hafta, 28-32 hafta, >32 hafta PPROM haftaları ile gebelik sayıları, doğum sayıları, servikal dilatasyonları ve gebelerin yaşları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının sadece ampisilin alan grupta daha yüksek oranlarda olduğu görüldü ($p=0.01$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının Ampisilin+Azitromisin grubunda daha yüksek oranlarda olduğu görüldü ($p=0.01$).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının MgSO₄ yükleme+idame verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü (p=0.03).

PPROM haftası 24-28 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde sepsis, erken/geç neonatal sarılık ve ROP görülme oranlarının MgSO₄ verilen gebelerde daha yüksek olduğu görüldü (p=0.02).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranları ampisilin+azitromisin alan grupta daha yüksek izlendi (p<0.05).

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde geçici takipne görülme oranlarının 1 kür betametazon yapılan grupta daha fazla olduğu görüldü (p=0.01).

PPROM haftası 28-32 hafta olan gebelerin bebeklerinde 1 doz betametazon alan grupta daha yüksek oranda sepsis, daha düşük oranda sarılık görüldü (p=0,04).

PPROM haftası 28-32 hafta arasında olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı, RDS, ROP ve sepsis görülme oranlarının MgSO₄ verilen grupta daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde ciddi solunum sıkıntısı görülme oranlarının ampisilin alan grupta daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü (p=0.02).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde pnömoni görülme oranlarının diğer tip antibiyotik gruplarında daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü (p=0.03).

PPROM haftası 32 hafta ve üzerinde olan gebelerin bebeklerinde sepsis görülme oranlarının ampisilin+azitromisin alanlarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0.03).

24-28, 28-32, >32 PPRM haftaları arasında <72 saat bekleme süresine sahip gebelerin bebeklerinde entübasyon oranı, >72 saat bekleme süresi olanlardan anlamlı olarak daha fazla izlendi (p<0,05).

24-28, 28-32, >32 PPRM haftalarında bekleme sürelerine göre neonatal sonuçlar açısından anlamlı bir fark izlenmedi. >32 haftada ROP hiç görülmezken, NEC ve İVK >72 saat bekleme süresi olanlarda hiç izlenmedi.

Çalışma popülasyonumuz tek merkez ile sınırlıydı; bu nedenle bulgularımız tüm popülasyonlarla doğrudan ilişkili olamamaktadır. Hasta sayımız dahil ettiğimiz ve hariç tuttuğumuz kriterlerden dolayı yeterli olmamaktadır, daha geniş bir popülasyona ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists). Rupture P. Premature rupture of Membranes Practice Bouletin. 2016;128(4):165–77.
2. Vermillion ST, Kooba AM, Soper DE. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:271–6. (Level II-2)
3. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058. (Systematic Review and Meta-Analysis)
4. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162–6. (Level II-3)
5. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001;107:E1. (Level II-3)
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. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatrics* 2010;126:443–56. (Level II-3)
7. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study. *J Pediatr* 2017;182:47– 52.e2. (Level II-2)
8. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230–40. (Level III)
9. 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. *Obstet Gynecol* 2016;128:313–20. (Level II-2)
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;201:230–40. (Level III)

- 11.** Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, et al. Maternal morbidity after previable prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2017; 129:101–6. (Level II-2)
- 12.** G, L., *Clinical Blood Rheology*. 1988, Boca Raton FL: CRC Press. 93-106.
- 13.** Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:389–400. (Level III)
- 14.** Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131:163–8. (Level III)
- 15.** Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114:29–37. (Level II-3)
- 16.** Kieffer A, Pinto Cardoso G, Thill C, Verspyck E, Marret S. Outcome at two years of very preterm infants born after rupture of membranes before viability. *Perinatal Network of Haute-Normandie. PLoS One* 2016;11:e0166130. (Level II-2)
- 17.** Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2018;46:555–65. (Level II-3)
- 18.** Van Teeffelen AS, van der Ham DP, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Mol BW. The accuracy of clinical parameters in the prediction of perinatal pulmonary hypoplasia secondary to midtrimester prelabour rupture of fetal membranes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:3–12. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- 19.** Van Teeffelen AS, Van Der Heijden J, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Opmeer B, et al. Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:495–9. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- 20.** Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988;63:1146–50. PMID: 3196069. (Level III)
- 21.** Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, Dalgleish R, Bright N, Macvicar J. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta*. 1993;14:385–406.
- 22.** F. Gary Cunningham Leveno J.K. et al. *Williams Obstetri (Nobel Tıp Kitabevleri, 2015)*, 99.
- 23.** ACOG Practice Bulletin No. 188. *Obstet Gynecol*. 2018 Jan;131(1):e1–14.
- 24.** Tc O, Jo E, Os O, Co A, Ec E, Pu A. The Incidence and Management Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) in a Tertiary Hospital in Nigeria. *Am J Clin Med Res*. 2014;2(1):14–7.

25. Citation: Journal of Perinatal Medicine 46, 5; 10.1515/jpm-2017-0027
26. Quintero RA, Morales WJ, Kalter CS, Allen M, Mendoza G, Angel JL, et al. Transabdominal intra-amniotic endoscopic assessment of previable premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):71-6.
27. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16-26.
28. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:375–86.
29. 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;183:914–20.
30. Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1248–53.
31. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, et al. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:887–94.
32. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1990; 163. 873-9
33. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams ID, Meis PJ: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am. J. Of. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1885-9
34. Mcgeorge J.A., French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, Thorsgard K, Mofee J. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of prospective controlled evaluation. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 157-62
35. Gabbe SG, Neebly JR, Simpson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* 1996; Third Edition: 743-820
36. Christmas JT, Cox SM, Andrew N, Oax J, Leveno J, Gilstrap LC. 61 Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial therapy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 759-62

37. Gratacos E, Figureas F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 77: 37-40
38. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Cha CR. Can a 'snapshot' sagittal view of cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am. J. O.*
39. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Feme SiNisand i. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 196-9.
40. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 162-6
41. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Mora/es Vi Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998; 77: 32-36
42. Kışınışçi, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1996; 1481-1489
43. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams ID, Meis PJ: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am. J. Of. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1885-9
44. Citation: *Journal of Perinatal Medicine* 46, 5; 10.1515/jpm-2017-0027
45. https://www.uptodate.com/contents/preterm-prelabor-rupture-of-membranes-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=prelabor%20rupture%20of%20membranes&source=search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=default&display_rank=1
46. (Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG* 2019;126:e152–166).
47. Ramsauer B, Vadaeff AC, Hösli I, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med* 2013; 41:233.
48. Igbinoza I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:128
49. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634.
50. Marcellin L, Anselm O, Guibourdenche J, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40:651.

51. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, et al. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:159.
52. Thomasino T, Levi C, Draper M, Neubert AG. Diagnosing rupture of membranes using combination monoclonal/polyclonal immunologic protein detection. *J Reprod Med* 2013; 58:187.
53. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:715.
54. .National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015
55. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(8):Cd001058.
56. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):71-7
57. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1130-6.
58. Sabogal CP, Fonseca J, Garcia-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:13–26
59. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):211-6.
60. Behbehani S, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal Risk Factors and Outcomes of Umbilical Cord Prolapse: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38:23.
61. Usta IM, Mercer BM, Sibai BM. Current obstetrical practice and umbilical cord prolapse. *Am J Perinatol* 1999; 16:479.
62. Qureshi NS, Taylor DJ, Tomlinson AJ. Umbilical cord prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86:29.
63. Cederqvist LL, Francis LC, Zervoudakis IS, et al. Fetal immune response following prematurely ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 321-31.
64. Gerald B Merenstein, Leonard E Weisman. Premature rupture of membranes: Neonatal consequences. *Semin Perinatol* 1996; 20(5): 375-80.
65. Brian M Mercer, Rani Lewis. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes, diagnosis and management. *Infec Dis Clin North Am* 1997; 11 (1): 177-94.

66. Kitzmiller JL. PPRM and Preterm Birth: Causes and Prevention and Management New York MacMillan, 1984; 298-322. 24. Ohissen A. Treatment of PPRM: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 890-906.
67. Johnson J.W.C, Daikoku N.H, Niebyl J.R et al. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. Obstet Gynecol 1981;57: 547-59.
68. Romero R, Scioscia AL, Edberg SC, et al. Use of parenteral antibiotic therapy to eradicate bacterial colonization of amniotic fluid in premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1986; 67: 155- 75.
69. Ohissen A. Treatment of PPRM: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 890-906
70. Mead PB. Management of the patients with premature rupture of the membranes. Clin Perinatol 1980; 7:243-56
71. Seger N., Soll R,: “Animal Derivated Surfactant Extract for Treatment of Respiratory Distress Syndrome”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 (2):CD007836, DOI:10.1002/14651858.CD007836.
72. Kliegman RM, Fanaroff AA: Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med 310:1093, 1984
73. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al: Laparotomy versus Peritoneal Drainage for Necrotizing Enterocolitis and Perforation. The New England Journal of Medicine 2006; 354: 2225-2234.
74. Achiron R, Pinchas OH, Reichman B, et al. Fetal intracranial haemorrhage: clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. BJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology 100:995, 1993; doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15140.x
75. Volpe J.J., Saunders W.B., Neurology of the newborn, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995, p373
76. De vries LS, Dubowitz V, Lary S., et al., :Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. Lancet 2:137, 1985
77. Hayden CK, Shattuck KE, Richardson CJ et al. Subependymal Germinal Matrix Hemorrhage in Full Term Neonates. Pediatrics 75:714-718, 1985
78. Pearlman J M, Volpe J J Intraventricular Hemorrhage in Extremely Small Premature Infants. Am J Dis Child 140:1122, 1986
79. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in Neonatal Morbidity and Mortality for Very Low Birthweight Infants. Am J Obstet Gynecol 196:147.e1, 2007
80. Patra K, Wilson Costello D, Taylor HG, et al: Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. J Pediatr 149:169, 2006
81. Nelson KB: Can we prevent cerebral palsy? N Engl J Med 349:1765,2003
82. Rosen MG, Dickinson JC: The Incidence of Cerebral Palsy. Am J Obstet Gynecol 167:417,1992

- 83.** Bhasin TK, Brocksen S, Avchen RN, et al: Prevalence of four developmental disabilities among children age 8 years- Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities surveillance program, 1996 and 2000. *MMWR* 55:22, 2006
- 84.** Moster D, Lie RT, Markestad T: Long Term Medical and Social Consequences of preterm birth. *New Engl J Med* 359:262, 2008
- 85.** O'Callaghan ME, MacLennan: AH, Gibson CS, et al: Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 118:576, 2011
- 86.** Perlman JM, Risser R, Broyles RS: Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infants: associated risk factors. *Pediatrics* 97:822, 1996
- 87.** Bailis A Maleki Z, Askin F, et al: Histopathological placentar features associated with development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 196: S43,2008
- 88.** Burd I, Balakrishnan B, Kannan S: Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 67(4):287,2012
- 89.** Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, et al.: Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 67:95, 2010
- 90.** Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al: Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 13:1441, 1993
- 91.** Findlay RD, Taeusch HW, David Cu-R, Walther FJ (1996) Surfactant Replacement Therapy for Meconium Aspiration Syndrome *Pediatrics* 97(1):48-52
- 92.** A. C. Vidaeff, S. M. Ramin, L. C. Gilstrap & J. L. Alcorn (2004) In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 155-159 DOI:14767050410001668248
- 93.** Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P: Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane, database of systematic reviews (Online)*. 2008, CD006764-4
- 94.** Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial, *Obstet Gynecol*, 2003, vol. 102 (pg. 352-55)
- 95.** Verdurmen KMJ, Warmerdam GJJ, Lempersz C, Hulsboom ADJ, Renckens J, Dieleman JP, Vullings R, van Laar J, Oei SG. The influence of betamethasone on fetal heart rate variability, obtained by non-invasive fetal electrocardiogram recordings. *Early Hum Dev.* 2018; 119:8-14.
- 96.** Yasser Y El-Sayed, Ann E.B Borders, Cynthia Gyamfi-Bannerman Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation *Obstet Gynecol* 2017 Aug;130(2): e102-e109.

97. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:395–409
98. Vaisbuch, Edi, Roni Levy, and Zion Hagay. "The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection." *Journal of perinatal medicine* 30.4 (2002): 287-291.
99. Premature Rupture of Membranes. Practise Bulletin No:172. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128; e165-77.
100. La, B.-Q. C., Mastrobattista, J. M., Bishop, K., & Newton, E. R. (2000). GRAM-STAIN DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS AFTER RUPTURE OF MEMBRANES. *American Journal of Perinatology*, 17(06), 315–318. doi:10.1055/s-2000-13442
101. Kenyon, S., Boulvain, M., & Neilson, J. P. (2013). Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
102. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372:1310–8.
103. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park CW, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:707–20.
104. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2212–8
105. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e80.
106. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2014; 124:515.
107. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:144.e1.
108. Gelber S, Brent E, Varrey A, et al. Equivalence of erythromycin and azithromycin for treatment of PPRM. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:S291.
109. Finneran MM, Appiagyei A, Templin M, Mertz H. Comparison of Azithromycin versus Erythromycin for Prolongation of Latency in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* 2017; 34:1102.

- 110.** Lee J, Romero R, Kim SM, et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:2727.
- 111.** Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD007062.
- 112.** Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004661.
- 113.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Scientific Impact Paper No. 29. London: RCOG; 2011.
- 114.** Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group *JAMA*. 2003;290(20):2669.
115. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004661.
116. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:354.
117. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1327.
118. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1495.
119. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37:339.
120. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000942.
- 121.** Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 131:269.
122. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, et al. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106:593.

- 123.** Nir Melamed MD, Avi Ben Haroush, Joseph Pardo et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age. Society for Maternal-Fetal Medicine, Chicago, IL, Feb. 1-6, 2010.
- 124.** Hutzal, C. E., Boyle, E. M., Kenyon, S. L., Nash, J. V., Winsor, S., Taylor, D. J., & Kirpalani, H. (2008). Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), 620.e1–620.e8.
- 125.** Drassinower, D., Friedman, A. M., Običan, S. G., Levin, H., & Gyamfi-Bannerman, C. (2016). Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(6), 743.e1–743.e6.
- 126.** Nayot, D., Penava, D., Da Silva, O., Richardson, B. S., & de Vrijer, B. (2012). Neonatal outcomes are associated with latency after preterm premature rupture of membranes. *Journal of Perinatology*, 32(12), 970–977. doi:10.1038/jp.2012.15
- 127.** Vermillion, S. T., Soper, D. E., & Chasedunn-Roark, J. (1999). Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(2), 320–327. doi:10.1016/s0002-9378(99)70555-7.
- 128.** Komal Gaur¹, Barna Ganguly² Effect of Single Dose Betamethasone Administration in Pregnancy on Maternal and Newborn Parameters. Department of Pharmacology, Pramukhswami Medical College, Karamsad-388325, Gujarat, India.
- 129.** Petrova A, Mehta R. Magnesium sulfate tocolysis and intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Indian J Pediatr*. 2012;79:43–47.
130. Amanda L. Horton, MD, Yinglei Lai, PhD, Dwight J. Rouse, The effect of magnesium sulfate administration for neuroprotection on latency in women with preterm premature rupture of membranes. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Nilay Yolcu

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 28/06/1990

Uyruđu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu:-

İletişim adresi ve telefonu: nilayyolcu9@gmail.com / 5052751701

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

2009-2015: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008: Aksaray Anadolu Öğretmen Lisesi

III- Ünvanları:

IV- Mesleki Deneyimi:

2015-2016: Rize İl Ambulans Komuta Kontrol Merkezi

Kaçkar Devlet Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

TJOD Antalya Şubesi

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

TJOD 2018 Asistan Okulu

MJID Antalya Semineri

TJOD 2018 16. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik

Kongresi Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel

toplantılar Diğer üyelikleri

