

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR EGE DOĞUMEVİ KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ

IV.KADIN HASTALIKLARI DOĞUM KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ:DOÇ.DR.CÜNEYT EFTAL TANER

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA  
BAKTERİYEL VAGİNOZİS VE NEONATAL SONUÇLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. DEMET AYDOĞAN KIRMIZI

TEZ DANIŞMANI : DOÇ. DR. CÜNEYT EFTAL TANER

**İZMİR-2012**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR EGE DOĞUMEVİ KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ

IV.KADIN HASTALIKLARI DOĞUM KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ:DOÇ.DR.CÜNEYT EFTAL TANER

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA  
BAKTERİYEL VAGİNOZİS VE NEONATAL SONUÇLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. DEMET AYDOĞAN KIRMIZI

TEZ DANIŞMANI : DOÇ. DR. CÜNEYT EFTAL TANER

**İZMİR-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlamamda bilgi ve deneyimini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, sabırlı ve hoşgörülü kişiliği ile bizlere her konuda emeği geçen ve bizleri yönlendiren klinik şefimiz değerli hocam Sayın **Doç.Dr.Cüneyt Eftal Taner'e,**

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, özellikle insani yönleri ile yol gösterici olan hocam IV. Kadın hastalıkları ve doğum kliniği emekli şef yardımcısı **Op. Dr. Gülsen Derin'e** Asistanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen uzmanlarımız; **Op. Dr. Akın Yaman, Op. Dr. Hüsnü Miral, Op. Dr. Cem Büyüktosun, Op. Dr. Ömer Başoğul, Op. Dr. Ahmet Güler, Op. Dr. Seçil Kurtulmuş, Op. Dr. Duygu Okyay'a** birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hastanemiz başhekimi ve III.Kadın hastalıkları ve doğum kliniği şefi sayın **Prof.Dr.Abdullah Taşyurt 'a,**I.Kadın hastalıkları ve doğum kliniği şefi sayın **Doç.Dr.Yusuf Yıldırım'a,**II.Kadın hastalıkları ve doğum kliniği şefi sayın **Prof.Dr.Mehmet Özeren 'e ,**IVF –Yardımcı üreme teknikleri klinik şefi sayın **Op.Dr.Şivekar Tınar** ve diğer bu kliniklerde tecrübelerinden faydalandığım tüm uzmanlarımıza Her zaman yanımda olan değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Demet Aydoğan Kırmızı**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1-4
2. GENEL BİLGİLER .....	5-31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32-38
4. BULGULAR.....	39-46
5. TARTIŞMA.....	47-52
6. SONUÇLAR.....	53
7. KAYNAKLAR .....	54-68

## GİRİŞ VE AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR), tıp ve teknolojiadaki gelişmelere rağmen doğum biliminde halen önemini korumakta ve perinatal mortaliteye ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi olma özelliğini sürdürmektedir. Obstetrik yaklaşımların değişmesi ve gelişmesi ile diğer gebelik komplikasyonlarının azalmasına karşılık, günümüze değin geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleri ile preterm doğum ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) oranı azaltılamamıştır. Erken membran rüptüründen dolayı, erken doğuma bağlı mortalite ve morbidite oranında göreceli bir artış meydana gelmektedir(1).

“Amniorheksis” (membran rüptürü ve su gelmesi); doğum eylemi başlamasından bağımsız olarak fetal zarların yırtılarak amniyotik sıvının vaginadan gelmesidir. Doğum eylemi başlamadan, 37. gebelik haftasından önce fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi PEMR, 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşirse term erken membran rüptürü (TEMR) olarak adlandırılır (2). PEMR'nin etyolojisinde, özellikle erken gebelik haftalarında en önemli rolü oynayan koryodesidual enfeksiyon ve enflamasyondur (22) Bakteriyel vaginozis (BV) reproduktif çağda ve gebelerde en sık görülen vaginittir. PEMR ‘de rol oynadığı gösterilmiştir(22).

Erken doğumların %80'i spontan erken eylem ve PEMR nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümünde ise nedenler maternal ve fetal kaynaklıdır (3). EMR tüm term doğumların %5 – 15' inde, tüm preterm doğumların ise %20 – 40'ında gözlenir. Tüm gebeliklerin % 1 – 4' ünde görülen PEMR ise perinatal mortalite, neonatal morbidite ve maternal enfeksiyon riskini önemli derecede artıran etkenler arasında yer almaktadır (4).

EMR sonrası en sık gelişen komplikasyon intrauterin enfeksiyondur. PEMR olgularının %13 - 60' da koriyoamniyonit ve %4 - 12' de dekolman plasenta görülmektedir. Bu olgularda gelişen enfeksiyon sonucu postpartum kanama ve plasenta retansiyonu (%12) diğer gebeliklere oranla artmış olarak görülür (5).

Yenidoğan komplikasyonlarının sıklığı ve ağırlığı, membran rüptürünün, gebelik haftasına ve doğum gebelik haftasına göre değişmektedir. Doğum öncesi

intrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta ve umbilikal kord basısı gibi komplikasyonlar artmaktadır. PEMR' de görülen en önemli yenidoğan problemi respiratuar distres sendromu'dur (RDS). Doğum sonrası nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis ise erken doğumlarda sıklıkla beklenen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların sıklığı terme yakın doğumlarda giderek azalmaktadır (6). Maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olan PEMR hala pek çok açıdan bilinmezliğini korumaktadır. Sabit değerlendirme ve tedavi kriterleri olmayıp, tedavi planı daha çok hastaya göre bireyselleştirilerek sürdürülmektedir. BV gebelerde en sık görülen genital enfeksiyondur. İnsidansı %2-12 bazı kaynaklarda %9-28 olarak belirtilmiştir (133).

Bakteriyel vaginosis ilk olarak 1955 Gardner ve Duker tarafından tanımlanmıştır. Önceleri “ Non-spesifik Vajinitis” olarak bilinen durumdan sorumlu mikroorganizmaları tanımlayıp, bunu *Hemophilus vaginalis* olarak adlandırmışlardır. Fakat bakterinin genusu ile ilgili ciddi soru işaretleri olduğu için Greenwood ve Picket yeni bir genus tanımlamışlar ve bu yeni genusa Dr. Gardner onuruna “*Gardnerella Vaginalis*” adını vermişlerdir. BV üreme çağındaki kadınlarda görülen şikayetlerin oldukça büyük bir bölümünü oluşturur. BV vaginal asiditenin ve Laktobasil konsantrasyonunun azaldığı ve diğer organizma konsantrasyonlarının %100 veya daha fazla arttığı bir polimikrobiyal durumdur. BV yol açan etkenler; *Mobilunkus*, *Bakterioides*, *Peptokokus*, *Mikroplazma*, *Gardnerella* ve diğer anaeroblardır. BV için başlıca risk faktörleri; RiA kullanımı, partner sayısının birden fazla olması, birlikte klamidya, gonore enfeksiyonlarının varlığı, sigara içimi ve erken yaşta cinsel ilişkidir. Hastaların %50 sinde balık kokusu ile karakterize koku vardır. Vaginal salgıda bu bakteriler, az sayıda lökosit ve *Gardnerella vaginalis* bakterilerinin kümeler şeklinde yapıştıkları epitelyum hücreleri görülür. Bu hücrelere clue cells = ipucu hücreleri adı verilir. Spekulum muayenesinde vagen duvarları enflame degildir. Sıklıkla intraoitusda bulunan, vagen anterior ve lateral duvarlarına yapışkan, homojen, ince, su gibi, pürtüksüz, non-inflamatuar bir akıntı mevcuttur. Vajen duvarı

normal görünümündedir. pH artışı BV'ye spesifik değildir. Servisitisi ya da trikomonyazisinde de yüksek olabilir. Vajinal pH, kanama, dus, yeni oluşmuş ilişkiden de etkilenir. Gutman ve arkadaşları BV'li hastaların %89'nda pH'ı 4.5'ten yüksek bulmuşlardır(148).Subjektif komponent olan koku, BV'in belirleyici işaretidir. Koku sıklıkla hastalar tarafından rahatlıkla tanımlanabilir. Koku spekulum muayenesi yapılırken de tespit edilebilir. Ancak %10'luk KOH eklenmesiyle şiddeti artar. Artan pH aminlerin serbestleşmesini sağlar. Hakim olan *putrescine* ve *kadaverin* aminleridir ki bunlar arginin metabolizmasının, dekarboksilasyon ürünleridir. Bu komponentler uçucu olmayan tuzlardır. Ancak pH alkali olduğunda uçucu olurlar ve balık kokusu ortaya çıkar . Clue cell (ipucu hücreleri), Gardner ve Duker ilk olarak vajinal epitel hücrelerinde granüler görünümü gözlemleyerek bir taslak çizmişlerdir. Çünkü *gardnerella vaginalis* basili, vagen epitelyum hücresinin yüzeyini kaplamıştır, ancak daha sonra diğer bakterilerinde vagen epitelyum hücresini çevrelediğini görmüşlerdir.İpucu hücreleri, mikroskop altında serum fizyolojik ile hazırlanan taze preparatta,bakterilerin vagen epiteline yapışarak hücre duvar bütünlüğünü bozmasıyla, sınırları belirsiz hale gelen vagen epitel hücrelerine denir .

Bir diğer tanı yöntemi Gram boyamadır.Gram boyama erken tanı için en etkili yöntemdir. Gram boyama, 1965'ten beri BV'in tanımlanmasında kullanılmaktadır. Dunkelberg'ten sonra 1983'te Spigel ve arkadaşları BV için gram boyama kriterlerini saptamışlardır. Son zamanlarda Spigel ve arkadaşlarının kriterleri ile gram boyamayı yorumlayan çalışmalarda, gram boyamayla konan tanının klinik bulgularını taşıyan kadınların %62-97'sinde tutarlı olduğunu ve BV'in klinik bulgusunu taşımayan kadınların % 79-95'inde ise vajinal smearın normal olduğunu rapor etmişlerdir.Mazzuli ve arkadaşları ile Nugent ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda en sık rastlanan bakteri olarak Laktobasillus (büyük gram pozitif çomaklar), Gardnerella ve Bakterioides (küçük gram negatif ve gram degişken çomaklar) ve Mobilincusu (kıvrık gram negatif yada gram degişken çomaklar) bildirmişlerdir. Bu üç mortatif kullanılarak 0-10 arasında BV tanısında kullanılabilecek bir skorlama sistemi (nugent puanlama sistemi)

oluşturulmuştur (149). Zarakolu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nugent puanlama sistemi güvenilir bulunmuştur (147).

Membran rüptüründen hemen sonra yapılan çalışmalarda vaginal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun EMR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genital yolun Grup B streptokoklar, Klamidya trachomatis, Neisseria gonore ve bakteriyel vaginoza yol açan anaeroplara, Gardnerella vaginalis, genital mikoplazma ile kolonizasyonunun EMR riskini arttırdığı, antibiyotik tedavisinin ise riski düşürdüğü bulunmuştur. Grup B streptokoklar, Stafilokokus aureus, Trikomonas vaginalis ve bakteriyel vaginosis sebep olan bazı organizmalar proteaz salgılayarak kollajeni parçalayabilirler (12). Bakteriyel enfeksiyona sekonder oluşan konakçının inflamatuvar cevabı da EMR patogenezinde rol oynamaktadır. Enfeksiyon bölgesinde toplanan polimorfonükleer nötrofiller ve makrofajlar sitokin, metaloproteinaz ve prostoglandin salgırlar. Salgılanan inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-1 ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) insan koryonik hücrelerinde metaloproteinaz -1 (MMP-1) ve metaloproteinaz -3 (MMP-3) transkripsiyonunu ve ekspresiyonunu artırır (12). Hem enfeksiyon hem de inflamatuvar cevap siklooksijenaz II yolunu uyararak prostaglandin yapımını artırır. PG uterusun aktivite artışına yol açmalarının yanı sıra özellikle PG E2 fetal membranlarda kollajen sentezini azaltıp fibroblastlarda MMP-1 ve MMP-3 ekspresiyonunu artırır. Yine konakçının enfeksiyona cevabını bir parçası olan ve PG yapımını baskılayan glukokortikoidler amniyonda ters etki ile PG yapımını uyarmaktadır. Ayrıca deksametazonun amniyon epiteli kültürlerinde Tip III kollajen ve fibronektin yapımını azalttığı bulunmuştur. Tüm bu bulgular bakteriyel enfeksiyon ve buna cevap olarak oluşan inflamatuvar cevabın EMR patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (13).

Çalışmamızda PEMR tanısı ile başvuran hastalarda ve benzer gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerde BV araştırıldı. Tanı için Nugent skorlaması kullanıldı. Skorlar ve fetal prognoz her iki grup arasında karşılaştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

### FETAL MEMBRANLARIN YAPISI

İnsan amniyosu beş tabakadan oluşmaktadır . Kan damarı ve sinir içermeyen amniyonun beslenmesini amniyon sıvısı sağlar.

1. Amniyon epiteli; fetal membranın en iç ve fetusa en yakın tabakası.
2. Bazal membran; amniyon epitelinin salgıladığı kollajen ve laminin, nidojen, fibronektin gibi glikoproteinlerden oluşmaktadır (6).
3. Kompakt tabaka; amniyonun en önemli fibröz iskeletidir. Kompakt tabakanın kollajen içeriği fibroblast tabakasındaki mezenkimal hücrelerden salgılanır. Kompakt tabakadaki kollajenler arasında filamantöz bağlar olması ve kollajenler arasında amorf madde bulunmaması amniyonun terme kadar yeterli gerilme kuvvetini sürdürmesini sağlar.
4. Fibroblast tabaka; amniyonun en kalın tabakasıdır. Mezenkimal hücrelerin yanı sıra gevşek kollajen bağlarından oluşan ekstrasellüler matriks içinde makrofajlar bulunur.
5. Süngerimsi tabaka; amniyon ile koryon arasında hidrate proteoglikan ve glikoproteinden zengin bir bölümdür. Bu tabakada bulunan Tip III kollajen gevşek bir doku oluşturur. Süngerimsi tabaka maternal desiduaya sıkıca yapışmış koryon üzerinden kaymayı sağlayarak fiziksel streslere dayanmayı sağlar.

Koryon, amniyondan kalın olmakla birlikte amniyonun gerilme kuvveti koryondan fazladır. Gebelik ilerledikçe plasentanın olmadığı bölgelerdeki trofoblastik villüsler geriler ve zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur, kollojen miktarı azalır. Kapalı bir serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3–4 cm dilate olan serviksteki zarların yırtılması için gerekenden daha azdır (7, 8).

Amniyon ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amniyon sıvısı fetusun normal fonksiyonları, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortam yaratır. Fetal kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniyotik sıvı ayrıca

fetusun solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetusun travmalardan korunmasını sağlar. Amniyotik sıvı ve membranlar vagina ve serviksten gelebilecek mikroorganizmalara karşı fetusu korurlar. Membranlar aynı zamanda prostaglandin (PG) gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidler için depodur (9).

**Tablo 1:Termde fetal membranların kompozisyonu**

<u>Tabaka</u>	<u>İçerik</u>	<u>MMP,DIMP</u>
AMNİYON		
Epitel		MMP-1, MMP-2, MMP-9
Bazal membran	Kollajen tip III, IV, V Laminin, Fibronektin, Nidojen	
Kompakt tabaka	Kollajen tip I, III, V, VI,	
Fibronektin		
Fibroblast tabaka	Kollajen tip I, III, VI, Laminin, Fibronektin, Nidojen	MMP-1, MMP-9, DIMP-1
Süngerimsi tabaka	Kollajen tip I, III, IV, Proteoglikanlar	
KORYON		
Retiküler tabaka	Kollajen tip I, III, IV, Proteoglikanlar	
Bazal membran	Kollajen tip IV, Fibronektin, Laminin	
TROFOBLAST		MMP-9

MMP : matriks metalloproteinazları  
DIMP: Metalloproteinazların doku inhibitörleri

## MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN MEKANİZMASI

### Kollajen İçeriği, Yapısı ve Katabolizmasındaki Değişiklikler

Fetal membranların yeterli gerilim kuvvetini korumaları ekstrasellüler matriks elemanlarının sentez ve yıkımının dengeli olmasına bağlıdır. Bu bağlamda membranlardaki kollajen içeriğinin azalması, yapısının değişmesi ve kollajenolitik aktivitenin artması EMR ile ilişkili bulunmuştur. Kollajen yapı ve miktarındaki değişikliğin erken membran rüptürüne yatkınlık yaratabileceğine en iyi örnek bağ dokusu hastalıklarıdır. Ehler-Danlos sendromun da yapılan gözlemler, fetusun hastalıktan etkilendiği durumlarda EMR insidansının % 72'lere kadar tırmandığını

göstermektedir (10). Anormal kollajen yapısına yol açan beslenme bozuklukları da EMR ile ilişkili bulunmuştur. Fibriller kollajenin sağlamlığından sorumlu olan çapraz bağların oluşumundaki ilk basamak profil ve lizin bölgelerinin hidroksilasyonudur. Prolil hidroksilaz tarafından katalizlenen bu basamakta vitamin C' ye ihtiyaç duyulur. Hidroksilasyon sonrası kovalen çapraz bağların oluşumundan sorumlu olan lizil oksidaz ise bakır bağımlı bir enzimdir. Nitekim PEMR olgularında maternal askorbik asit ve bakır seviyeleri kontrollerden düşük bulunmuştur. Tütün kullanımının da serum askorbik asit seviyesini düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca tütün içinde bulunan kadmiyumun trofoblastlarda, metal bağlayıcı bir protein olan metallothionein' i arttırarak, bakırın bağlanmasına yol açtığı bulunmuştur (11).

Sonuç olarak beslenme ve davranış alışkanlıkları kollajenin çapraz bağlanmasını bozarak EMR riskini artırmaktadır. Kollajenin katabolizmasından primer olarak matriks metalloproteinazları (MMP) sorumludur. Tip I ve Tip III kollajenin üçlü sarmal yapısı interstisyel kollajenazlar olan MMP-1 ve MMP-8 tarafından parçalandıktan sonra, jelatinazlar grubundan olan MMP-2 VE MMP-9 tarafından daha küçük parçalara ayrılır (12). Jelatinazlar ayrıca, Tip IV kollajen, fibronektin ve proteoglikanları da parçalar. Metalloproteinazların doku inhibitörleri (DIMP) ise matriks metalloproteinazlarına 1: 1 oranında bağlanarak proteolitik aktiviteyi inhibe ederler. DIMP-1 MMP-1, MMP-8 VE MMP-9' un aktif formlarına bağlanırken, DIMP-2 ise MMP-2'nin hem aktif hem latent formuna bağlanabilir. Yeni tanımlanan DIMP-3 ve DIMP-4' ün DIMP-1 benzeri etki gösterdiği bulunmuştur. Doğum eyleminden önce ve doğum eylemi başlamış kadınlardan sezaryen ile doğum sırasında elde edilen membran örneklerinde, doğum eylemi öncesinde MMP-1 aktivitesinin arttığı, doğum eylemi sırasında MMP-9 ve MMP-3' ün aktiviteleri artarken doğum sonrası ise DIMP-1 konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur. PEMR'lerde de membran MMP-9 aktivitesinin arttığı, DIMP-1 konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca diş etinde matriks metalloproteinaz aktivitesinin artması ile karakterize periodontal hastalıkların, PEMR ve preterm doğum için bağımsız bir risk faktörü

olduğunun bulunması, bazı kadınların genetik olarak MMP aktivitesi artışına yatkınlığının olabileceği hipotezini doğurmuştur (13).

### **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TANIMI**

EMR, fetal zarların doğum başlamasından en azından 1 saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır (2,7,8). Böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37. gebelik haftasından önce meydana gelecek olursa bu duruma PEMR denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PEMR ve EMR benzemektedirler. Ancak PEMR’ de membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (14).

Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR’ de 0–12 saat iken gebelik yaşı küçüldükçe latent periyot uzamaktadır. Termde doğum membran rüptürünü takiben 24 saat içinde % 90 oranında başlarken, 28–34.gebelik haftasında %50 gebede doğum ilk 24 saat içinde, %80-90’ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24–26. haftadan küçük gebeliklerin %50’ inde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (2,8).

### **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ İNSİDANSI**

EMR tüm gebeliklerin %10’ unda görülmekle birlikte vakaların %80’ i termde meydana gelmektedir (2). %2–3 gebelikte amniyon kesesinin açılması 37. gebelik haftasından önce görülmektedir (15). PEMR preterm doğumun en sık nedenidir (16).

### **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ ETYOLOJİSİ**

Membran rüptürünün etiyojisi henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte,multifaktöriyel temellere dayandığı düşünülmektedir. Rüptürün membranın zayıf bir noktasından veya dışarıdan kaynaklanana ajanların bu tabakaya etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Amniyotik membran

yapısındaki değişiklikler, membranın destek yapısının oluşturan kollajenin yapım-yıkım dengesinin bozulması, lokal enfeksiyon, lokal membran defekti etyolojide suçlanan nedenler arasındadır (6,17,18,19). Bir çok vakada tam etyolojisi bulunamamıştır.

EMR'nin en önemli risk faktörleri ise bir önceki gebelikte PEMR ve bir önceki gebelikte erken doğum olarak belirlenmiştir (5,20) (Tablo 2 ve 3).

**Tablo 2: PEMR için muhtemel mekanizmalar (17,19)**

Koryodesidual Enfeksiyon
Kollajen yıkımı
Membranlarda kollajen içeriğın azalması
Lokal membran defekti
Membranların gerilmesi
Programlanmış amnios hücre ölümü

**Tablo 3: PEMR ile ilişkili koşullar**

Amniosentez <sup>17</sup>
Servikal serklaj <sup>17</sup>
Servikal yetmezlik <sup>5</sup>
Kronik plasenta dekolmanı <sup>20</sup>
Sigara kullanımı <sup>17,19</sup>
Lazer konizasyonu <sup>21</sup>
Düşük sosyoekonomik durum <sup>17,19</sup>
Bir önceki gebelikte erken doğum tehdidi <sup>17,18,19</sup>
Bir önceki gebelikte erken doğum <sup>17,18,19</sup>
Bir önceki gebelikte EMR <sup>17,18,19</sup>
Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar <sup>6,17,19</sup>
Uterus /amnios gerilimi <sup>6,17,19</sup>
Gebelikte vaginal kanama <sup>17,19</sup>
Gebelikte çalışmak ,ağır çalışma koşulları <sup>5,17</sup>

## Enfeksiyon

PEMR'nin etyolojisinde, özellikle erken gebelik haftalarında en önemli rolü oynayan koryodesidual enfeksiyon ve enflamasyondur (22). Grup B Streptokok, Neisseria gonorrhoea, Bacteroides fragilis, Trichomonas vaginalis, Chlamidia trachomatis ve Mycoplasma, üzerinde durulan mikroorganizmalardır (23,24,25,26). En sık suçlanan ajan Grup B Streptokokdur. Reagan ve ark. Grup B Streptokokların prematüre doğum ve membran rüptürü olgularıyla bağlantılı olduğunu belirtmişler, membran rüptürü insidansını normal popülasyonda % 8.1, Grup B Streptokok ile kolonize grupta % 15.3 olarak saptamışlardır (27). Thomsen ve ark. ise bir basamak daha ileri giderek, idrarlarında Grup B Streptokok tespit edilen hastalarda bir gruba Penisilin profilaksisi diğer gruba plasebo vermişler ve penisilin profilaksisi verilen grupta membran rüptürü insidansını daha düşük gözlemişlerdir (28).

Minkoff ve ark. Trichomonas vaginalis ve bakteroides suşları ile kolonizasyonu membran rüptürlü olgularda daha sık saptamışlar ve rüptürün vaginal kolonizasyonun tespiti ile öngörülebileceğini belirtmişlerdir (29).

McGregor 1988'de yayınladığı çalışmasında Chlamidial enfeksiyonlarda enfekte hücrelerden TNF-alfa ve IL-1, IL-2 ve İnterferonların salınımının arttığını, bunun preterm doğum ve membran rüptürü ile bağlantı gösterdiğini belirtmiştir (30). Alt genital sistemde yerleşen mikroorganizmaların patojenitesini etkileyen faktörler bugün bile net olarak anlaşılamamıştır. Ancak bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Vaginal bakteriler önemli oranda fosfolipaz A ve C aktivitesini sahiptir. Bunlar membrandaki araşidonik asidin prekursorleri olan fosfolipidleri kullanarak PGE2 ve PGF2 sentezine neden olurlar. Böylece koriyoamniyotik membranda lubrikasyon görevi yapan fosfolipidler tükenir ve bu aktivasyonun ürünü olarak artan Tromboksan A2 fetal membranlarda tromboz ve nekroza yol açar. Membranların direnç gücü kırılır ve rüptür oluşur (30,31). Yine alt genital sisteme yerleşen mikroorganizmalar hücre dışı proteaz üretimi ile hücre yüzey proteinleri ve kollajen gibi konakçıya ait proteinleri parçalayarak ve kollajen çapraz bağlarını kırarak membran rüptürüne eğilim yaratırlar. Antibiyotik baskısı ile bakteriyel kolonizasyon ve proteaz salgısı azalmaktadır (32, 33).

### **Vaginal pH**

EMR ile ilgili görülen Neisseria gonorrhoea, B grubu Streptokoklar ve anaeroblar vagina pH'ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vaginal pH'ın 4.54' den yüksek olduğunda EMR riskinin pH 4.5 veya daha az olan durumlara göre arttığı bildirilmiştir (34, 35, 36,37).

Hyagriv 2005' de yayınladığı çalışmasında vaginal pH  $\geq 5.0$  ve vaginal sürüntü yaymasında neutrofil sayısının  $\geq 5$  ten fazla görülmesinin PEMR' ile anlamlı bir şekilde bağlantılı olduğunu tespit etmiştir (38). Vitaminler, mineraller ve beslenme faktörleri Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar (2,16,39). Amniyotik sıvıda antimikrobiyal ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko eksikliğinde EMR riskinde artış ileri sürülmektedir. Pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kollajen matürasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR' ye neden olabilir (2,7,34,39,40).

Ferguson ve ark.yaptıkları çalışmada PEMR'ün beslenme ve diyet ile herhangi bir ilişkisi olmadığını belirtirken, düşük hemoglobin düzeyi ve düşük sosyoekonomik durumu ile bağlantılı olduğunu tespit etmişler.Diğer yandan düşük hemoglobin düzeyi subklinik enfeksiyon için bir işaret olabilir (41).

### **Sigara ve kanama**

Sigara içen kadınlarda EMR ve PEMR daha sık görülür. Bu doza bağımlı olmakta,günde 10 veya daha fazla sigara içenlerde risk artmaktadır (7). Sigara özellikle askorbik asit seviyesini azaltarak gebenin yeterli derecede beslenmesini etkiler. Sigara ayrıca immüniteyi bozarak enfeksiyonlara karşı cevabı azaltır. Nikotin arterioller vazokonstriksiyona neden olarak desidua iskemisi oluşturur. EMR 34 gebelik haftasından önce sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 3 kat daha fazladır. Bu risk terme kadar devam eder (2, 7, 16, 34).

Gebeliğin herhangi bir döneminde vaginal kanama geçiren hastada sigara içimi de mevcutsa EMR riski artmaktadır(42).

### **Servikal yetmezlik**

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vaginal bakteri ile temas eder. Asendan yolla enfeksiyon riski artmakta ve PEMR'e yatkınlık yaratmaktadır(43). Edwards ve ark. geç serklaj (>19 hafta) yapılan olgularda koriyoamniyonit riskinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, membranlar bombeleşiyorsa riskin %52.2' ye kadar yükseldiğini gözlemlemişlerdir (44).

Ayrıca; serklaj yapılan vakalarda lokal olarak prostaglandin sekresyonun arttığı, buna bağlı uterus hassasiyeti ve membran rüptürü riskinin yükseldiği belirtilmektedir (45). İkinci trimesterde serviksin transvaginal USG ile değerlendirilmesi ve servikal uzunluğun 25 mm veya daha kısa olduğu durumlarda preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (7, 16, 39, 46).

### **Prolaktin düzeyi**

Prolaktin EMR'li hastaların membranlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Amniyon sıvısındaki yüksek prolaktin düzeyleri membranların su ve elektrolit miktarında değişiklik yapmakta ve esnekliği bozmaktadır (2).

### **Koitus**

Koitus ile EMR ve PEMR riskinde artış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda kesin bir sebep sonuç ilişkisi gösterilememiştir (2, 16, 34).

### **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN ÖNCEDEN BELİRLENMESİ**

EMR'nin gelişiminde enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. Bazen enfeksiyon ajanları alt genital traktta kolonize olup, belli bir süre sonra da klinik olarak etki gösterir hale gelirler. İşte bu enfeksiyonlar subklinik dönemde saptanır ve tedavi edilirse EMR'nin gelişimi önlenir (38).

Bir diğerk önemli nokta da PEMR öyküsü olan bir gebenin bundan sonraki gebeliklerinde EMR olma şansının arttığıdır. Özellikle 23-27. gebelik haftaları arasında böyle bir öyküye sahip hastaların %27'sinin erken doğum yaptığı ve bunların %13.5' uğunun PEMR nedeniyle olduğu bildirilmektedir (17).

Ayrıca septomatik kontraksiyonları olan gebelerde ve düşük vücut kitle indeksine sahip nullipar olguların gebeliklerinde de EMR sıklığı artmaktadır. Transvaginal USG'de servikal uzunluğun < 25 mm olması da hem nulliplarlarda hem de multiparlarda EMR sıklığında artış ile ilişkilidir. Pozitif fetal fibronektin testide EMR ile yakından ilişkilidir.

Mercer ve ark.(5) bir çalışmalarında fetal servikovaginal fibronektini pozitif olan ve <25 mm servikal uzunluğa sahip nulliplarlarda PEMR nedeniyle erken doğum yapma riskini %16.7 olarak bulurken; aynı özelliklere sahip multiparlarda bu risk oranın %25 olarak bulmuşlardır. Ayrıca önceden erken doğum yapma, kısa servikal uzunluk ve pozitif fetal fibronektin düzeyine sahip multiparlarda PEMR riskinin 31 kat arttığını bildirilmişlerdir.

### **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TANISI**

Öyküde, vaginadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, %90 olguda EMR'yi belirtir; ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. Aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırma, servikal ve vaginal bol akıntı ile de oluşabileceği de unutulmamalıdır. Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vaginal muayenede vagina arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. Ancak, EMR 24 saatten önce oluşmuş ise vagina sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsalva manevrası yapılırsa kanal servikalden vaginaya sıvı akımı izlenebilir.

Amniyotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniyotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır ama çoğu kez vaginal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (2, 7, 9, 14).

Serviksin digital muayenesi, PEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir digital

muayenenin bile, amnionitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir (7). EMR tanısı, her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir.

### **Vaginal pH tayini**

İlk defa 1933 yılında Temesvary, term gebelerde vaginadaki hidrojen iyonu konsantrasyonunu kalorimetrik bir metot ile ölçmüştür. Temesvary vagina pH'ını 5.2–6.0 arasında değişen asidik bir pH olarak bildirmiştir. Amniyotik sıvı pH'ı 7.0–7.7 arasında değişen alkali bir ortamdır. Daha sonra daha güvenilir tekniklerle yapılan çalışmalarda amniyotik sıvının pH'ı gebeliğin ilk yarısında 7.2 olduğu, terme yaklaştıkça da 7.1'e doğru yaklaştığı bildirilmiştir (47).

### **Litmus kağıdı**

EMR vakalarında tanısal amaçlı kullanılan ilk kalorimetrik testtir. %35 yanılma payı ile güvenilirliğinin düşük olmasına karşın diğer pH indikatörlerine öncülük ettiği için önem arz eder (47).

### **Bromtimol mavisini**

pH'ı 6-7.6 arasında bir pH indikatörüdür. Pozitif vakalarda renk kavun içinden kahverengi renge döner (47).

### **Nitrazin kağıdı**

Nitrazin kağıdı, dinitrophenylazonaphtoldisulfonat ile muamele edilmiş bir pH indikatörüdür. pH aralığı 4.5-7.5 arasında değişmektedir. Bu pH aralığında indikatör farklı renk değişikliği göstermektedir. Bromtimol mavisine oranla daha dar pH aralığı mevcut olup pozitif vakalardaki karakteristik mavi renk pH 6.4-6.8 aralığında ortaya çıkmaktadır (47). Abe 1940 yılında yaptığı çalışmada testin sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerlerini sırasıyla %97, %99, %96 olarak bildirmiştir (47). Daha sonra yapılan bir çok çalışmada testin güvenilirliğinin % 90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar %4-15 vakada görülebilmektedir.

Yanlış pozitiflik vaginanın kan, semen, antiseptik solüsyon, enfeksiyon ile kirlenmesine bağlı olarak gelişen alkalizasyona bağlı olduğu bildirilmiştir. Yalancı negatif sonuçlar %0-7 arasında görülür. Bu olay uzamış vakalarda amniyotik sıvı drenajının azalması ve asidik vagina pH'ının yeniden kurulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (47).

### **Fern testi**

Amniyotik sıvı lam üzerinde kurutularak mikroskopta incelendiğinde kristalleşmeye bağlı eğrelti otunu andıran yapılar gözlenir ve "Ferning" testi olarak adlandırılır. Normalde östrojen etkisi altında servikal mukus kristalizasyon göstermesine rağmen progesteron etkisi ile gebelikte bu özelliğini kaybeder.

PEMR'e olgularında test pozitifken, membranların intakt olduğunda test negatiftir (48,49). Ortamdaki kan ancak 1/1 gibi yüksek bir konsantrasyonda olduğunda ferning testini inhibe etmektedir (48, 49). Mekonyum testin güvenilirliğini etkilemez. Bu nedenle Tricomi ve arkadaşları tarafından nitrazin kağıdı testine oranla daha güvenilir olduğu öne sürülmüştür (49). Yalancı negatifliği %4.8-12.7, yalancı pozitifliği %4.4-16.2 arasında değişmektedir (49).

### **Vaginal sıvıda fetal fibronektin tayini**

Fetal fibronektin fetal zarlarda ve plasentada üretilir, kesin fonksiyonu belli değildir. Amniyotik sıvıda konsantrasyonu 3. trimesterde 10-40 mikrogram/ml seviyelerine kadar yükselir (50). Erikson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %82, %86.4, %87.5, %75 olarak bildirmişlerdir (51). Çalışmada düşük spesifisite fibronektinin fetal zarların rüptüre olduğu vakalar dışında, fetal zarların internal yapısında meydana gelen değişikliklerde de vaginal sıvıda yükselmesine bağlanmıştır. Fetal fibronektinin pozitif olduğu vakalarda örneklemeyi takiben kısa sürede doğumun gerçekleştiği ifade edilmiş, fetal fibronektinin erken doğum eylemi için prediktif öneme sahip olduğu bildirilmiştir (51). Yüksek yalancı

pozitiflik, mikrorüptüre veya molekülün fetal zarlardan diyalizine bağlı olabileceği tezi öne sürülse de molekülün yüksek ağırlığı nedeniyle pek mümkün görülmemektedir (51).

### **Vaginal sıvıda insülin-like growth faktör binding protein-1(IGFBP-1) tayini:**

IGFBP-1 desidua tarafından üretilir. Daha önceden plasenta proteini olarak bilinirdi. Tüm gebelik boyunca amniyotik sıvı konsantrasyonu maternal kanın 10-1000 katına kadar yükselebilir. Normal şartlar altında vaginada, idrarda, semende, servikal mukusta çok düşük oranda bulunur (52). Yirmi beş kD moleküler ağırlığa sahiptir. Amniyotik sıvı konsantrasyonu 10–350 mikrogram/L ye kadar yükselebilir (52). Vagina sekresyonlarındaki eşik değeri 3 ng/L olarak alınan bir çalışmada sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %74-91, %92-95, %96.7, %55-95 olarak bulunmuştur (53). Yanlış pozitif sonuçların vagina sekresyonlarının kanla kirlenmesine bağlı olabileceği söylenmiş, böyle vakalarda eşik değerin 40 ng/L olarak alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Yanlış pozitiflik oranının molekülün fetal zarlardan transüstasyonuna bağlı olabileceği söylene de kanıtlanmış değildir (53). Yalancı negatif sonuçlar uzamış vakalarda protein degradasyonuna ve enfeksiyonun olduğu vakalarda protein sentezinin azalıp, protein degradasyonunun artmasına bağlansa da bu tez de kanıtlanmış değildir (53).

### **Vagina sıvısında AFP tayini**

AFP 700.000 D moleküler ağırlığa sahip fetal albümin olarak adlandırılan bir proteindir. Fetal karaciğer ve yolk kesesinde üretilir (54, 55). AFP amniyotik sıvıda, 14. gebelik haftasında pik yapar ve gebeliğin sonuna kadar giderek düşer. Maternal kanda konsantrasyonu ise 28-32. gebelik haftalarında en yüksek seviyeye ulaşır (55,56). Term vakalarda AFP'nin amniyotik sıvı seviyesi 400

mikrogram/L iken, maternal kan değeri bu değerin 1/10' u kadardır. AFP vaginal sıvıda, idrarda ve semen de çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (55,56).

1983' de Huber ve arkadaşları, term vakalarda membran rüptürünü takiben vagina sıvısında AFP'nin yükseldiğini, ama bu yükselmenin intakt ve rüptüre vakaları ayırabilecek kadar yüksek olmadığını bildirmiştir (57). 1987' de monoklonal antikor tekniği ile yapılan bir çalışmada sensitivite, spesifisite %98 ve %100 olarak bildirilmiştir.

### **Vagina sıvısında $\beta$ Human chorionic gonadotropin ( $\beta$ hCG) tayini:**

Alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) alt gruplarından oluşan, ortalama yarı ömrü 24 saat olan bir glikoproteindir. Maternal kanda hCG ilk defa 8 hücreli embriyogenez döneminde saptanabilir. Gebelikte korpus luteumun devamlılığı hCG' ye bağlıdır (58). Gebelikte beklenen adet gecikmesi döneminde 100mIU/ml olan kan seviyesi 8-10. haftalarda maksimum seviyeye ulaşır. Bu değer 80.000 – 100.000 mIU/ml civarındadır. Gebeliğin 18-20. haftalarında 10.000 – 20.000 mIU/ml seviyelerine düşer ve gebeliğin sonuna kadar bu seviyede devam eder (59). Gebelik dışında, normal erkek ve bayanlarda hipofiz kaynaklı hCG tespit edilebilir. Bu hCG'nin yarı ömrü sialik asit içeriğine bağlı olarak çok düşüktür (59). hCG maternal kanda olduğu gibi amniyotik sıvıda ve maternal idrarda da mevcuttur. Amniyotik sıvıda ve maternal idrarda da konsantrasyonu 2.000 – 7.000 mIU/ml olarak değişir (60). Vaginal sıvıdaki hCG'nin varlığı ve miktarı hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir. Yalnız bir miktar hCG'nin servikal bezlerden salgılandığı kabul edilmektedir (60).

Takanobu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal gebelerde vaginal sıvıda I, II, III. trimesterde, sırasıyla 37.9, 9.5, 6.3 mIU/ml  $\beta$  hCG seviyesi tespit etmişler (61). EMR tanısı almış vakalarda 420.6 mIU/ml hCG seviyesi tespit etmişlerdir. Çalışmada sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %100, %91.8, %82, %100 olarak bildirilmiştir. Ayrıca  $\beta$  hCG'nin 2-3. trimesterlerde EMR vakalarında güvenilir bir test olduğunu bildirmişlerdir (61).

## ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ

PEMR' de tedavi planının çizilmesinde gebelik haftası, anne veya bebekte enfeksiyon bulgularının ve/veya intrauterin stres bulgularının varlığı büyük önem taşır. Anne ve fetus açısından kritik olan gebelik yaşıdır. Gebelik yaşı, son adet tarihi ve özellikle erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografi bulguları ile kesin olarak belirlenmelidir. Ancak oligohidramniosla bağlı olarak biparietal çap (BPD) ve karın çevresi (AC) normalden daha küçük ölçülebilir. Oluşabilecek hataları önlemek için BPD ve AC'nin yanı sıra femur (FL) ve humerus (HL) uzunluğu ölçümleri de yapılmalıdır (62). PEMR' de oligohidramniosla bağlı kord basısı veya kord sarkması riski artmaktadır. Bu nedenle hastanın ilk aşamada fetal kalp atımı monitorizasyonu değerlendirilmelidir. Geç veya değişken deselerasyonlar açısından fetal kalp atımı traseleri dikkatlice incelenmelidir (62). Oligohidramnioslu olgularda kord basısına bağlı değişken (variable) deselerasyonlar gözlenebilir. Bazal kalp atımının 60 saniye veya daha uzun süreli 60 atım/dk. veya altına düştüğü şiddetli deselerasyonlarda acil doğum endikasyonu vardır. Yanı sıra geç deselerasyonlar uteroplasental bir patolojinin, traselerde reaktivitenin kaybı gelişmekte olan neonatal sepsisin habercisi olabilmektedir (23, 62).

Genel olarak tanının tam olarak konulamadığı durumlarda “bekle ve gör” politikası uygulanmalı ve hasta yatak istirahatı ve pet takibine alınarak yakından takip edilmelidir. Bu takip sırasında hastalar koryoamniyonit bulguları açısından gözlenmelidir. Bu amaçla olgular lökosit sayımı, sedimentasyon ve C-reactive protein (CRP) gibi laboratuvar testleriyle enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Maternal ve fetal taşikardi, uterin hassasiyet ve kötü kokulu akıntı gibi bulgular koryoamniyonit açısından şüphe uyandırmalıdır (63).

### **36 gebelik haftasından sonra EMR olgularına yaklaşım:**

36 gebelik haftasından sonra meydana gelen EMR'e vakaların %80'inde ilk 24 saat, % 90'ında da ilk 48 saat içinde doğum eylemi başlamaktadır (64, 65,

66, 67). Genel olarak 36 gebelik haftasından sonra gelişen EMR olgularında; >3 cm servikal dilatasyon, koryoamniyonit şüphesi, vaginada grup B streptokok kolonizasyonunun varlığı, non reaktif non-stres test (NST) veya kötü biofizik profil (<6), oligohidramnios, mekonyumlu amnios gelişi, intrauterin gelişme geriliği ( IUGG) ve preeklampsi gibi durumlar söz konusu ise beklenmeden doğum indüklenmeli ve bir an önce doğum gerçekleştirilmeye çalışılmalıdır (63). Bunun dışındaki hastalarda belirli bir süre izlem yapılabilir. Bu süreyi bir çok merkez 12 saat olarak kabul etmektedir. Antepartum ve intrapartum enfeksiyöz morbidite latent periyodun 24 saati geçtiği olgularda dört kez daha yüksek bulunmuştur (68). Yine latent periyodun uzadığı vakalarda düşük Apgar skorunda üç misli olmak üzere, fetal distres ve buna bağlı sezaryen insidasında da artış gözlenmiştir (69, 70). Bu sebeple eylemin başlamadığı olgularda girişimsel yaklaşım; doğum eyleminin indüksiyonu ön plana çıkmaktadır. İndüksiyon amacıyla oksitosin veya PG kullanılabilir. PG ile indüksiyonda oksitosin indüksiyonuna oranla maternal ve fetal komplikasyon sıklığı artmaksızın, sezaryen oranının daha azaldığı bildirilmiştir (71). Ray ve Garite 1992 de gerçekleştirdikleri prospektif randomize çalışmada, indüksiyon amacıyla üç ayrı grup oluşturmuşlar. Birinci gruba PGE2, ikinci gruba oksitosin, üçüncü gruba ise plasebo uygulanmıştır. Latent periyot, oksitosin ve PGE2 uygulanan gruplarda plaseboya göre daha kısa bulunmuştur. Ancak sezaryen hızı oksitosin grubunda daha yüksek kaydedilmiştir (72). Özellikle immatür servikslerde PGE2 kullanımı önerilmektedir (73, 74).

### **32-36 gebelik haftaları arasında EMR olgularına yaklaşım:**

32 -36 gebelik haftaları arasında oluşan EMR' de şiddetli perinatal morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür. Bu olgularda fetal akciğer matürasyonu uyarmak için kortikosteroid kullanımına gerek olmadığı bildirilmektedir. Naef ve ark. çalışmasında 34-36 gebelik haftaları arasında gelişen EMR' de konservatif tedavi ile agresif tedavi karşılaştırılmış ve konservatif tedavi grubunda amniyonit riski (% 16'ya karşı % 2) ve uzamış

maternal hospitalizasyonunun (5.2 güne karşın 2.6 gün) daha yüksek olduğu saptanmıştır (75).

Bu olgularda kan ve mekonyum ile kontamine olmamış olan amniyon sıvısının fetal pulmoner matürite açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Amniyon sıvı ya spekulum muayenesi sırasında göllenen sıvıdan ya da amniyosentez ile elde edilebilir. Bu amaçla fosfatidil gliserol tayini flöresan polarizasyon TDX FLM II ölçümü (surfaktan/albumin oranına göre), lesitin /sfingomiyelin oranı ve lamellar cisimcik tayini gibi yöntemler kullanılmaktadır. Amniyon sıvısında kan ve mekonyumun gözlenmesi olguların ablasyo plasenta veya fetal distres açısından değerlendirilmesini ve tedavi planının tekrar gözden geçirilmesini gerektirir (63). Cox ve ark. (76) 30- 34 gebelik haftalıkları arasındaki 129 olgu ile yaptıkları çalışmada acil doğum ile konservatif yaklaşım uyguladıkları hastaları karşılaştırmışlar ve bu olgulara herhangi bir tokolitik tedavi, Grup B sterptokok profilaksisi ve antenatal steroid tedavisi yapmamışlardır. PEMR olan ve konsevatif yaklaşımla izlenen olgular doğumun latent periyodunda kısa bir artış ile ilişkili bulunmuş ve ayrıca amniyonit sıklığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bir diğer önemli bulgu da gebelik yaşı ile ilişkili morbiditede azalmayla ilişkili bir sonuç bulunmamasıdır. Bu çalışmada gözlemlenen diğer bulgular ise bu popülasyonda RDS sıklığının % 35 civarında olması, konservatif izlem grubundaki bir olguda kord kompresyonuna bağlı ölü doğum, acil doğurtulan hasta grubunda 2 olgunun sepsise ve 1 olgunun da pulmoner hipoplaziye bağlı olarak yenidoğan döneminde ölmesi şeklinde özetlenebilir (76). Bu çalışmada acil olarak doğurtulan olgularda intrauterin fetal enfeksiyon sıklığında azalma ve kord kompresyonuna bağlı gelişen fetal kayıp sıklığı daha az olarak rapor edilse de fetal akciğer matüritesi tayin edilmeyen 30-33 gebelik haftalarındaki olgularda neonatal sepsis ve diğer gebelik yaşına bağımlı morbidite riskleri hala devam etmektedir. Bu nedenle 32-33 gebelik haftalarında pulmoner immatürite şüphesi olan veya pulmoner matürite testi için amniyotik sıvı örneği alınamayan olgulara hemen fetal akciğer matürasyonu amacıyla kortikosteroid uygulaması yapılması ve uygun antibiyotik tedavisi başlanarak olgular yakın fetal monitorizasyonu altında takip edilmelidir. Bu arada

olgular koryoamniyonitin klinik bulguları açısından da yakından izlenmelidir. Fetal akciğerler matür ise term olgular gibi tedavi edilmelidir.

### **23-31 gebelik haftaları arasında EMR' ye yaklaşım:**

32 gebelik haftasından önce doğum neonatal komplikasyonlar ve fetal ölüm gibi çok önemli, problemlerle yakından ilişkilidir. Bu yüzden bu olgu grubu hekimler açısından en zorlayıcı hasta grubunu oluşturmaktadır (63). Amaç gebelik yaşını olabildiğince uzatmak ve buna paralel olarak gebelik yaşına bağımlı olarak gelişen komplikasyonları azaltmak olmalıdır.

Bütün çabalara karşın bir çok gebede belli bir latent periyot sonrasında doğum gerçekleşecektir. Unutulmamalıdır ki bu gebelik haftalarında kazanılan bir günün bile fetal morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olabilmektedir. Özellikle amniyon sıvı indeksinin azaldığı olgularda latent periyodun oldukça kısaldığı bu olgularda amniyonitin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (77). Yine de amniyotik sıvı volümü (ASV) değerlendirilmesinin olgulara konservatif tedavi yaklaşımı kararı verilmesinde prediktör olarak kullanılmaması önerilmektedir (17).

Konservatif tedavi sırasında olgular erken doğumun bulguları, ablasyo plasenta, amniyonit ve umbilikal kord kompresyonu veya fetal distres açısından çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Bu dönemde PEMR olan olguların % 32- 76'sında umbilikal kord kompresyonu ve fetal distres geliştiği bildirilmektedir (78). Bu yüzden bu olgularında fetal iyilik hali en azından günlük olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla NST veya biyofizik profil de kullanılabilirse de, gelişebilecek değişken veya geç deselerasyonların ve başlayabilecek uterin kontraksiyonların saptanması açısından sürekli fetal monitorizasyonun kullanılması daha çok faydalı olacaktır. Olguların bu süre içinde yatak istirahatine alınması da önemlidir. Buradaki amaç amniyon sıvının yeniden amniyotik kavite içinde birikimine olanak sağlamak ve amniyotik membranın spontan olarak kapanmasına olanak vermektir. Bu amaçla yatakta hastanın pelvisi başından daha yüksek olacak şekilde hafifçe açlandırılabilir. Ayrıca digital pelvik

muayeneden kaçınılması da bu önlemlerle birlikte intrauterin enfeksiyon riskinin azaltılması ve latent periyodun uzaması açısından oldukça önemlidir (63). İntraamniyotik enfeksiyonun belirlenmesinde altın standardın olmayışı hastanın yakın klinik izlenimi gerekli kılmaktadır. 38 derece veya üstü ateş, lökositoz (>15000), uterin hassasiyet, kokulu ve pürülan vaginal akıntı, maternal ve fetal taşikardi, CRP pozitifliği tek başlarına bir anlam ifade etmese de, birkaçı bir arada olduğu zaman enfeksiyon şüphesini kuvvetle uyandırmalıdır(79, 80, 81). Antenatal kortikosteroid uygulamasından sonraki 5-7 günlerde lökosit sayısında

**Tablo 4: CRP ve maternal lökosit sayımı ile kültürle gösterilmiş koryoamniyonit gelişiminin karşılaştırılması (81).**

	Koryoamniyonit		P değeri
	Negatif $\Omega$	Pozitif $\Omega$	
CRP(mg/dl)	0.4 (0-12.2)	5.1 (0-10.4)	< 0.001
Lökosit sayımı(hücre/mm <sup>3</sup> )	9550 (2300-24600)	17650 (10000-26400)	< 0.001

*$\Omega$  Değerler medyan olarak verilmiştir.*

yalancı yükselme olabileceğinden, lökositozun değerlendirilmesinde bu konu göz önünde bulundurulmalıdır.Histolojik olarak koryoamnionit saptanan 37 hafta altı 102 preterm doğum yapan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada maternal lökosit sayımı ve CRP değerlerini koryoamniyonitli olgularda daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir. (Tablo 4) (81)

Maternal bulgular fizik muayene veya hematolojik bulgular birbiriyle uyumsuz ve kafa karıştırıcı ise bu olgularda amniyosentez ile amniyotik sıvının değerlendirilmesi bilgi verici olabilir.(81) Amniyon sıvısının kültürü ve

mikroskopik muayenesi amacıyla amniyosentez bugün için pek çok klinikte kullanılmaktadır. Yeast ve ark. amniyosentezin membran rüptürü olgularda doğum eylemini başlattığı yolunda herhangi bir bulgu saptamamışlardır. Ancak büyük seriler ile çalışıldığında amniyosentezden kaynaklanan bazı morbiditeler saptanabilir (82). Özellikle amniyon sıvısı glikoz konsantrasyonu 16-20 mg/dL' den daha düşük ise, gram boyama pozitif ise veya amniyotik kültürde üreme saptanırsa bu bulgular intrauterin enfeksiyon açısından oldukça anlamlı kabul edilmelidir (83, 84). Koryoamniyonit gelişiminde membran üzerindeki inflamasyon bölgesinde, bakteriler lökositleri uyararak, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımını stimüle ederler. Romero ve ark. çalışmasında amniyon sıvı glukoz düzeyi, lökosit sayısı, IL-6 düzeyi ve gram boyama sonuçları karşılaştırılmış. IL- 6 seviyesinin amniyon sıvı kültür sonuçları, amniyosentez- doğum aralığı ve neonatal koplukasyonlar ile daha iyi korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 5) (85).

**Tablo 5: Farklı amniyotik sıvı testlerinin pozitif amniyon sıvı kültürünü öngörmedeki sensitivite, spesifite ve prediktif değerleri (85).**

		Sensitivite	Spesifite	Poz. PD <sup>Ω</sup>	Neg. PD <sup>α</sup>
Gram boya		% 23.8	% 98.5	% 90.9	% 67.8
IL-6		% 80.9	% 75.0	% 66.7	% 86.4
Glukoz≤14mg/dl		% 71.4	% 51.5	% 47.6	% 74.5
Amn.Lökosit sayısı		% 57.1	% 77.9	% 61.5	% 74.6
	<sup>3</sup>				
≥30/mm					

*Ω Pozitif prediktif değer*

*α Negatif prediktif değer*

Pozitif amniyotik sıvı kültürleri ve yüksek IL düzeyleri erken doğum riskinin artması ve perinatal enfeksiyon açısından oldukça açık sonuçlar verse de bu testlerin sonuçları kısa sürede bize bilgi vermez ve bu yüzden klinik uygulamadaki yerleri sınırlıdır. Bu gebelik döneminde ablasyo plasenta, intrauterin enfeksiyon ve kord basısı gibi nedenler olmadıkça olguların en azından 34 gebelik haftasına kadar takip edilmesi ya da 32 gebelik haftasından sonra fetal

monitorizasyonun geliştiği konfirme edilirse bu olguların doğurtulması en akılcı yaklaşımdır gibi gözükmetedir (63).

24 gebelik haftasından önce gelişen EMR olgularına yaklaşımdır: Bu olguların yaklaşık olarak yarısı membran rüptüründen sonraki 1 hafta içinde doğurmaktadır. Olguların yaklaşık olarak 175'inde gebelik 1 ay daha devam eder, bu olgularda koryoamniyonit, endometrit, rest plasenta, doğum sonrası kanama ve sepsis gibi riskler anne hayatını tehdit eden risklerdir. Özellikle 24 gebelik haftası öncesi doğan fetuslarda en önemli problem fetal pulmoner immatüredir. 24 gebelik haftasından sonra alveolar büyüme postnatal gelişim için yeterli desteği verebilme potansiyeli kazanmaktadır. Bu olgularda fetal pulmoner gelişimin tayini amacıyla bazı ultrasonografi parametreler değerlendirilebilir. Akciğer uzunluğu, göğüs çevresi, karın/göğüs çevresi oranı göğüs çevresi/femur uzunluğu gibi parametreler kullanılarak letal pulmoner hipoplazi için oldukça yüksek pozitif prediktif değerler hesaplanabilir (86). Konservatif takiple latent periyodu uzayan ve daha sonra yaşayabilen yeni doğanlarda motor gelişim problemleri, serebral felç, kronik akciğer hastalıkları, hidrosefali, ve mental retardasyon gibi oldukça önemli problemlerin söz konusu olabileceği bildirilmektedir. Bu şartları taşıyan bir olgu ile karşılaşıldığında, aileye doğumun bir an önce yapılması ile konservatif tedavinin getirebileceği riskleri açısından bilgi verilmeli ve buna göre karar verilmelidir. Eğer aile gebeliğin sonlanması yönünde karar verirse ya dilatasyon ve ardından gebelik boşaltılmalı ya da oksitosin veya PG tedavisi ile doğum indüklenmelidir.

Gebeliğin devam etmesi kararı verilmesi durumunda ise "bekle ve gör" politikası uygulanmalıdır (63). Hasta kesin yatak istirahatine alınmalı ve takip yukarıda bahsedildiği gibi yapılmalıdır. Bu olgulara amnioinfüzyon veya fibrin / trombosit /kriyopresipitat infüzyonları gibi yeni tedavi yöntemleri de uygulanmaya başlamıştır (87, 88). Bu yaklaşımların maternal riskleri ve fetal faydaları henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulmamıştır. Bu yüzden rutin klinik pratikte uygulanmaları önerilmemektedir.

## **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA ANTİBİYOTİK UYGULANMASI:**

Latent periyodun 12 saati geçtiği olgularda enfeksiyöz morbiditede belirgin bir artış saptanmıştır (89). Profilaktik antibiyotik uygulanan gruplarda latent periyot uzamakta ve fetal matürasyon için zaman kazanılmaktadır (90, 91). İntravenöz penisilin veya ampisilin gibi dar spektrumlu antibiyotiklerin intrapartum profilaksilerinin Grup B streptokoklar tarafından oluşturulan erken başlayan neonatal sepsisi önlediği gösterilmiştir (17).

Genel olarak uygulanacak tedavi şeması şöyle olmalıdır:

1. Agresif intravenöz başlangıç tedavisi: 48 saatlik bir süreyi kapsar. Bu amaçla ampisilin 2 gr, günde 4 kez, ya da eritromisin 250 mg, günde 4 kez olacak şekilde intravenöz tedavi başlanır.
2. İdame tedavisi: genellikle 5 gün süren sınırlı oral tedavi şeklindedir. Burada amoksisilin 250 mg, günde 3 kez, eritromisin 250-500mg, günde 3 kez, olacak şekilde uygulanabilir (63). Tedavinin süresinin uzaması, enfeksiyöz ajanlarına karşı direnç gelişiminin artmasına ve arkadan gelişebilecek olan neonatal sepsisin tedavisinin zorlaşmasına neden olabilir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik tedavisinin RDS, evre 3-4 NEK, patent duktus arteriozus ve kronik akciğer hastalıklarının gelişimini azalttığı ortaya konmuştur (17). Bunun dışında antibiyotik kullanımı ile neonatal Grup B streptokok sepsisi, amniyonit ve pnömoni gibi enfeksiyon hastalıklarında da azalma olduğu gözlenmiştir (92).

## **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA KORTİKOSTEROİD KULLANIMI**

Bu uygulama perinatal morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak açısından çok önemlidir. Antenatal kortikosteroid uygulaması RDS, İVK ve perinatal ölümlerin sıklığını oldukça azaltmaktadır. Kabul gören ortak görüşe göre

özellikle 34. Gebelik haftasından önceki gebeliklerde tek kür betametazon (12mg intramusküler ve 12 saat sonra tekrar) uygulaması bu amaçla en sık başvuru yöntemidir (17).

Bazı yazarlar bu olgularda kortikosteroid kullanımının yararlı olmadığını görüşündedirler ve bu olgularda genellikle kortikosteroidin etkisinin başlamasından önce doğumun gerçekleştiğini, PEMR' nün zaten kendisinin pulmoner matüriteyi arttırdığını ve kortikosteroidin bu yüzden gereksiz olduğunu, kortikosteroidlerin enfeksiyon gelişimini arttırdığını ya da enfeksiyonu maskeleyeceğini iddia etmektedirler (17). Ancak bu olgularda en önemli morbidite ve mortalite nedeninin RDS olduğu göz önüne alındığında ve kortikosteroid uygulamasının da RDS gelişimini önlediği düşünülürse antibiyotik tedavisi eşliğinde bu olgulara kortikosteroidlerin başlanması mantıklı gibi görünmektedir. Lewis ve ark (93) 24.-34. gebelik haftaları arasında gelişen PEMR olgularında ampicilin-sulbaktam antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda perinatal enfeksiyon sıklığında artış olmaksızın RDS sıklığının azaldığını ortaya koymuşlardır. Güncel bir meta analizin sonuçlarına göre PEMR'li olgularda kortikosteroid kullanımının; maternal ve fetal enfeksiyon sıklığında artış olmaksızın RDS, İVK ve NEK sıklığında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (94).

## **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA TOKOLİZ KULLANIMI**

PEMR'li olgularda tokolizin önerilip önerilmeyeceği konusundaki veriler oldukça sınırlıdır (95). Yapılan bir çalışmada 25-30. gebelik haftaları arasındaki EMR'li olgulara randomize olarak ritodrin ile tokoliz ve konservatif izlem yaklaşımı uygulanmış ve tokolizin latent periyot süresini uzatmadığı gözlenmiştir (96). Burada bizi sonuca götürecek yeterli veri olmasa da en azından uygulanan kortikosteroid tedavisinin fetal akciğer matürasyonu üzerine olan etkisinin başlayabilmesi ve verilen antibiyotiklerin subklinik enfeksiyona karşı daha çok

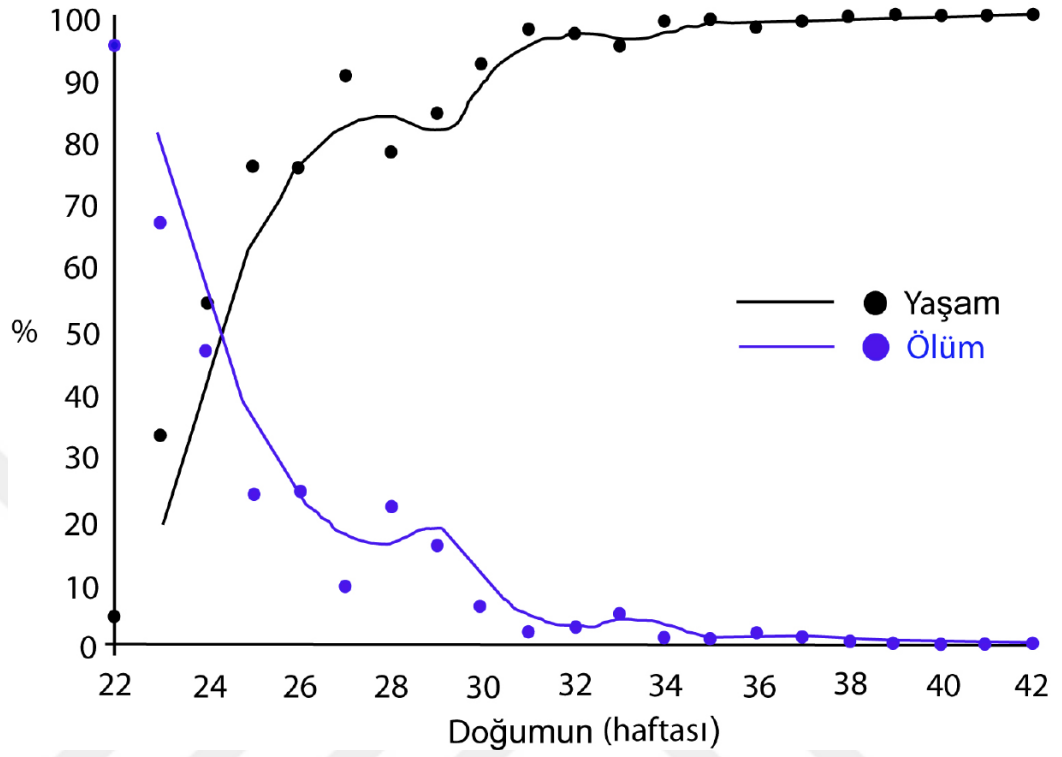
etkili olabilmelerinin sağlanması için kısa süreli de olsa vakit kazanmak açısından tokolitik tedavinin faydalı olabileceği düşünenler de vardır (63).

## **ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE MORTALİTE VE MORBİDİTE**

PEMR'de mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli unsur gebelik yaşıdır. 28 gebelik haftasının altındaki gebeliklerde anne mortalite hızı %0.033'dür. 25-28 gebelik haftaları arasındaki gebeliklerle de perinatal mortalite %50'ye ulaşırken, gebelik yaşı ilerledikçe terme doğru mortalite hızı %2.5'e düşmektedir (65).

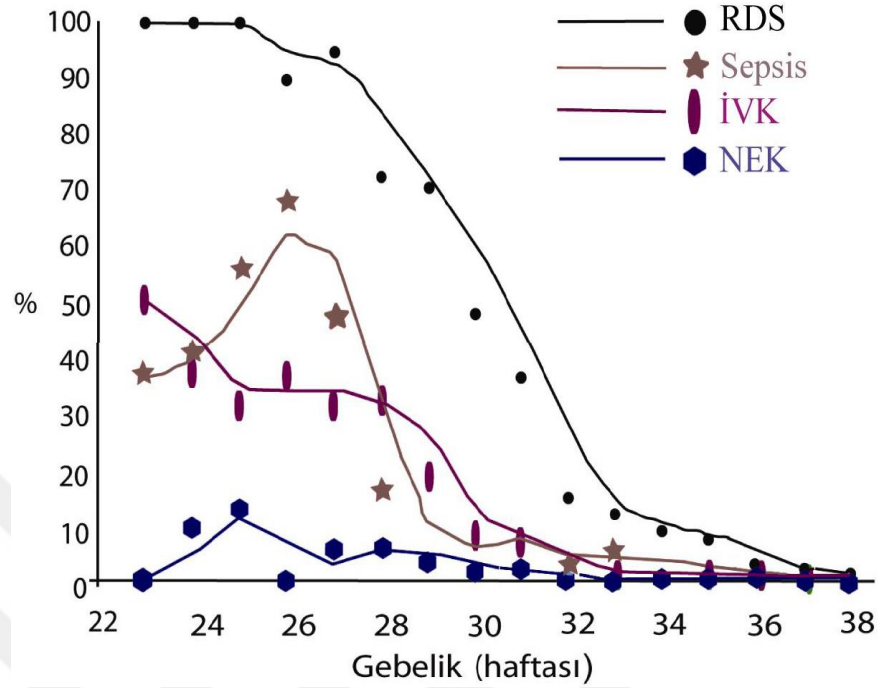
PEMR olgularında intraamniyotik enfeksiyon %13-60, postpartum enfeksiyon %2-13 oranında görülmektedir (97). Enfeksiyon sıklığı gebelik yaşı küçüldükçe, vaginal muayene yapıldıkça ve latent periyot süresinin 24 saati geçtiği durumlarda artmaktadır (98,99). PEMR'de %4-12 oranında ablasyo plasenta geliştiği bildirilmekte (17), ancak aynı zamanda bu olgularda ciddi maternal sekel çok nadir görülmektedir (100).

Gebelik yaşı 34 haftanın altındaki olgularda prematüriteye bağlı komplikasyonlara sık rastlanır. RDS, PEMR sonrası görülen en yaygın ciddi fetal komplikasyonudur. Bunun dışında NEK, İVK ve sepsis özellikle gebelik yaşının daha küçük olduğu gebeliklerde sıklıkla akut morbidite ile ilişkili olmaktadır (65). Serebral felç, mental retardasyon, sağırılık ve körlük gibi komplikasyonların insidansı 1000 gramın altındaki yenidoğanlarda %14'e ulaşmaktadır (101). Gebelik yaşı ile mortalite arasındaki ilişkinin görüldüğü Şekil 1'den anlaşılacağı gibi özellikle 23-32. gebelik haftaları arasında gebelik yaşında bir haftalık kazanç bile mortalite oranlarında oldukça anlamlı azalmalara sebep olmaktadır.



Şekil 1: Canlı doğan bebeklerde gebelik haftası ile mortalitenin ilişkisi(17).

Ayrıca hastaneden canlı olarak taburcu edilen yenidoğanlarda meydana gelen komplikasyonlarla gebelik yaşının ilişkisi de Şekil 2' de verilmiştir (17).



Şekil 2: Hastaneden canlı olarak taburcu edilen bebeklerde meydana gelen komplikasyonlarla gebelik haftasının ilişkisi (17).

Hiyalen membran hastalığı olarak da isimlendirilen yenidoğanın RDS'u, akciğerlerde endojen surfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner matürasyon problemi. Surfaktan, alveol yüzeyinde hava ile temasın olduğu alanda yüzey gerilimini azaltır ve böylece alveollerin ekspirasyonda kollabe olmasını önler. RDS tedavisinde mekanik ventilasyon ve oksijen desteği yanı sıra ekzojen surfaktan tedavisi de uygulanır (102). Yenidoğan yoğun bakım (YYB) ünitesinde kaybedilen yenidoğanların yaklaşık % 30'nun RDS'den veya bunun komplikasyonları sonucu öldüğü kaydedilmiştir (103,104). Hastalık başlıca prematüre bebeklerde görülmekte ve insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir; 28 haftadan küçük prematürelerin % 60-80'inde, 32-36 hafta arası olanlarda % 15-30, 37 haftadan büyüklerde ise % 5 oranında görüldüğü, nadir olarak da term bebeklerde görülebileceği kaydedilmiştir (105).

Amniyon sıvı miktarı özellikle fetal akciğer matürasyonu açısından önemlidir. Kordsuz alanda amniyon sıvı vertikal cep uzunluğunun 1 cm'den az

olduğu, Şiddetli oligohidramnios vakalarında perinatal enfeksiyon, fetal distres, sezaryen ile doğum ve neonatal mortalite oranı oldukça yüksek seyretmektedir (17,77,106). Yirmi altıncı gebelik haftasından önce gerçekteşen EMR varlığında pulmoner hipoplazi neonatal mortaliteyi artırmaktadır. Altı g¼n gibi kısa bir s¼rede Şiddetli oligohidramnios olgularında hipoplazi gelişebilir (107). Yine Şiddetli oligohidramnios gözlenen hastalarda fetusta Potter yüz görünümü ve fleksiyon deformiteleri izlenmekte, bu hastalarda erken deselerasyonlar ve düşük Apgar skoru ile birlikte neonatal mortalite hızı yüksek seyretmektedir (65,107). Neonatal sepsis tanı ve tedavisindeki bütün gelişmelere rağmen hala yenidoğan dönemindeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Antibiyotiklerin kullanılmadığı yıllarda neonatal sepsisin mortalitesi %90'ı aşarken, antibiyotiklerin kullanılmasıyla birlikte bu oran %10-50'ye kadar inmiştir (108). Ancak neonatal sepsisin insidansı ve mortalitesi son on yılda azalmamış, hatta yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle prematürelerin ve diğer riskli bebeklerin yaşama olasılıklarının artması ile geçmiş yıllara göre daha sık gör¼lmesine yol açmıştır (108,110). Neonatal sepsis insidansının 1000 canlı doğumda 1-8 arasında değiştiği bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde neonatal sepsis insidansı 40 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (108).

D¼nya Sağlık Örg¼t¼n¼n 1996 yılı verilerine göre d¼nyada yılda 126 milyon bebeğin doğduğu, bunlardan 30 milyonunda yenidoğan döneminde enfeksiyon gör¼ld¼đ¼ ve 1,5- 2 milyonunun bu nedenle kaybedildiği bildirilmektedir. Diğer bir deyişle, g¼nde 4-5 bin çocuk neonatal sepsis nedeniyle kaybedilmektedir (111).

Yalnızca EMR olan gebelerin yenidoğanların %1'inde, EMR ile birlikte koriyoamniyonit olanların %10'ununda sepsis gelişir. EMR'li anneden doğan prematüre yenidoğanların üçte ikisinde intrauterin enfeksiyon bulguları saptanmıştır. EMR'de neonatal sepsis riski kontrol grubuna göre 5 kat artar (112). Neonatal sepsisten sorumlu bakteriler ¼lkeden ¼lkeye, aynı ¼lke içinde de zamanla değişiklilik gösterebilir. Günümüzde Grup B streptokoklar ve E.coli erken başlangıçlı sepsislerin %60-80'inden sorumludur (113). Mortalite ve

morbiditesi yüksek olan neonatal sepsiste erken tanı ve tedavi prognozu etkileyen en önemli kriterdir (108).



## **GEREÇ VE YÖNTEM:**

Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran ve goğumhaneye yatan toplam 121 hasta çalışmaya alındı.Çalışmanın yürütülmesi amacıyla hasta ve kontrol grupları oluşturuldu.

**Hasta grubu:** Kliniğimize vajinal akıntı, vajinal sıvı drenajı, perineal ıslaklık nedeniyle başvuran gebelerden membran rüptürü tanısının şüphelenildiği ve kesinleştirildiği hastalardan oluşmaktadır. Bu grupta 20-37. haftalar arasında gebeliği bulunan 72 hasta mevcuttu.

**Kontrol grubu:** Polikliniğimize rutin gebelik kontrolü için başvuran, suyunun gelmesi şikayeti olmayan, rutin anamnez ve muayne ile membran rüptürü tanısının ekarte edildiği hastalardan oluşmaktadır.Bu grupta 20-39. haftalar arasında gebeliği bulunan 49 hasta mevcuttu.

### **Çalışmaya kabul edilme kriterleri:**

- 1- Daha önceki gebeliklerinde erken doğum eylemi, erken membran rüptürü hikayesinin olmaması
- 2- Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterde olması
- 3- Çoğul gebelik olmaması
- 4- Son adet tarihi itibarıyla ultrasonografik fetal biyometri ölçümlerinin normal sınırlarda olması
- 5- Daha önceden tespit edilmiş uterin patoloji veya anomali olmaması

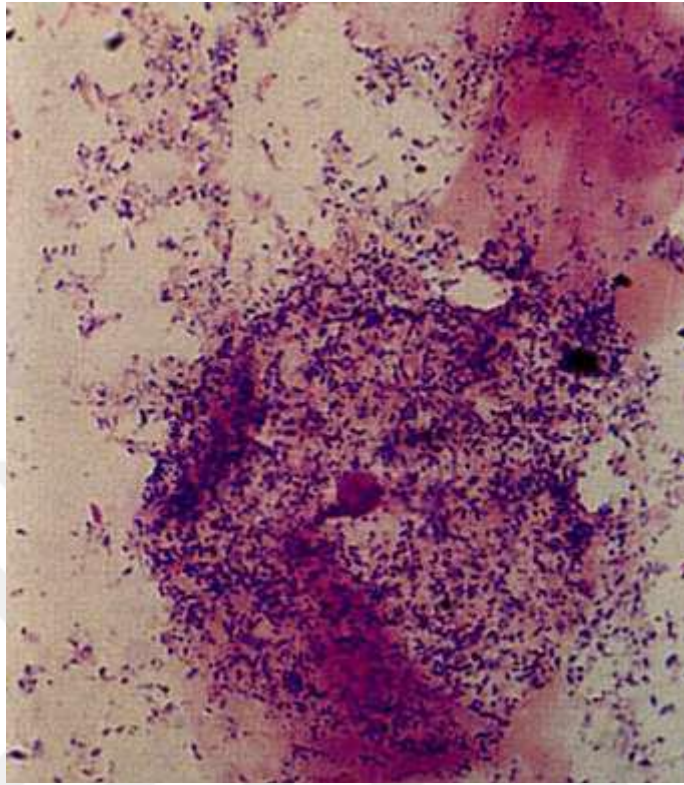
### **Çalışmadan çıkarılma kriterleri:**

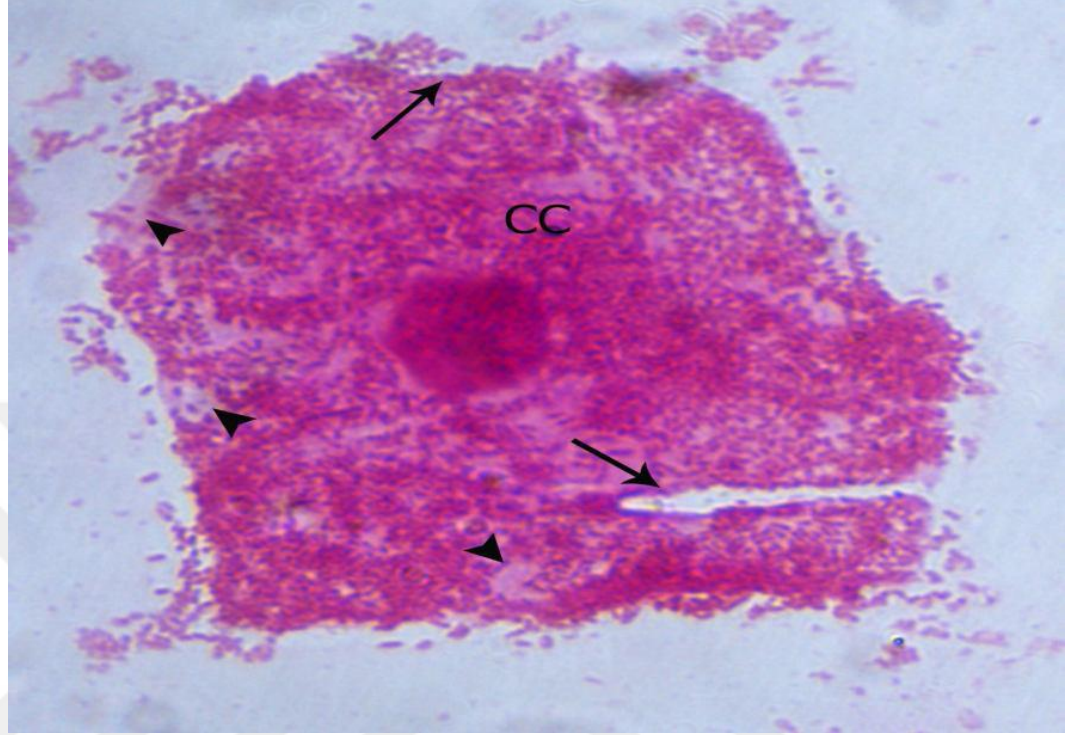
- 1- Vajinal kanama olması
- 2- Plasenta previa tespiti
- 3- Düzenli olarak takibe gelmeme

Tüm hastalara ayrıntılı anamnezi takiben steril spekulum ile vajinal muayene yapılmıştır. Vajinal muayene sırasında hastalar; sıvı göllenmesi, valsalva manevrası sırasında serviksten sıvı drenajı, servikal açıklık ve efasman, umblikal kord prolapsusu açısından değerlendirilmiştir. Takiben bütün hastalardan Nugent skoru için vajinal örnekleme yapılmış, örnek alınırken belli bir sıra takip edilmemiştir. Nugent skoru değerlendirilmesinde, vagen arka duvarından alınan sürüntü örneği lamele yayılarak hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında gram boyanarak aynı uzman tarafından, olgunun hangi hasta grubunda olduğu bildirilmeden değerlendirilmiştir. Skorum için büyük gram (+) basiller (laktobasiller), küçük gram labil basiller (*G. vaginalis*), küçük gram (-) basiller (*Bacteroides spp.*) ve kıvrık gram labil basillerin (*Mobilincus spp.*) varlığı araştırıldı. Her bir morfotipin varlığı, her bir immersiyon yağı alanındaki sayılarına göre derecelendirildi. Alanda hiç yoksa 0, birden az ise 1+, 1-4 arasında ise 2+, 5-30 arasında ise 3+, 30' un üzerinde ise 4+ değer aldı. Bu değerlere göre 0-10 arasında skorum yapıldı. (Tablo 6,7)

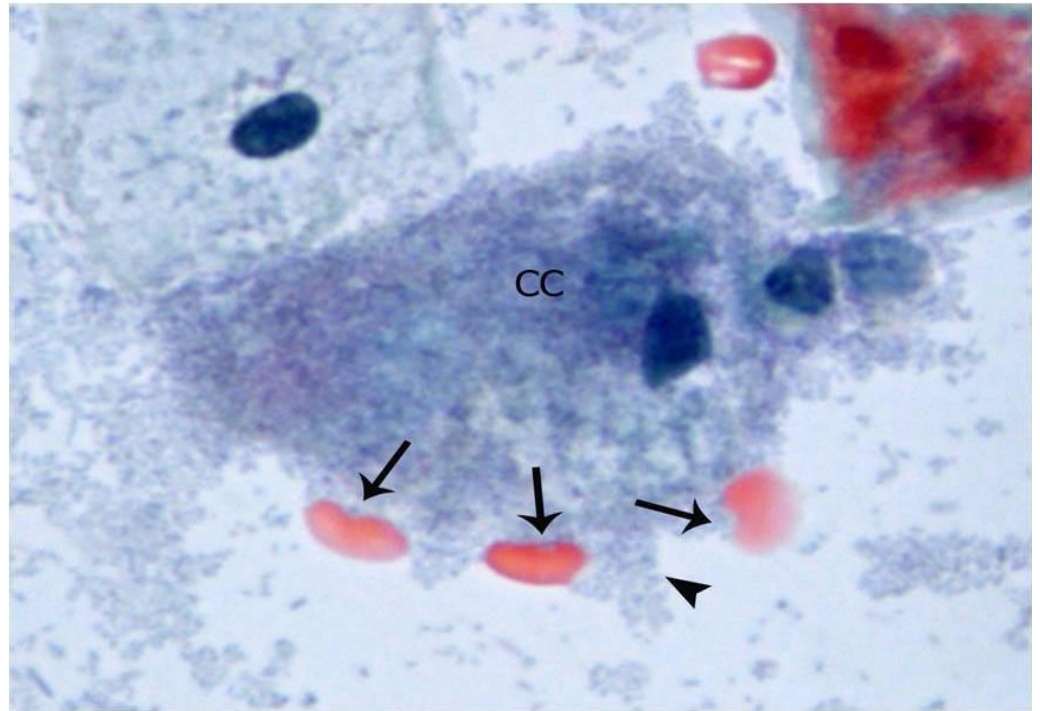
**Tablo 6: Nugent skoru belirleme tablosu**

Lactobasil	Skor	Gardnerella, bakteroides	Skor	Gr(-)basil	Skor	Total skor
>30	0	0	0	0	0	0
5-30	1	<1	1	<1	1	3
1-4	2	1-4	2	1-4	1	5
<1	3	5-30	3	5-30	2	8
0	4	>30	4	>30	2	10





Hücre bütünlüğü kaybolmuş, içeriye doğru girintiler gösteren (ok) ve sitoplazmik boşluklar içeren (ok başı), gram(-) kokobasiller ile kaplı clue cell (CC) (Gramx 1000)



Gram negatif kokobasiller ile kaplı clue cell (CC) ve kenarında eritrositler (Papanicolau x 1000).

**Tablo 7: Nugent skoru değerlendirme**

Skor		
0-3	Clue cells(-)	BV(-)
4-6	Clue cells(-)	BV(-)
4-6	Clue cells(+)	BV(+)
>7	Clue cells(+)	BV(+)

Erken membran rüptürü düşünülerek doğumhaneye yatırılan hastalardan spekulum muayenesinde aktif drenaj ve posterior fornikte amnion mayi brikimi olmayan 4 hastaya IGFBP-1 örnekleme yapıldı. IGFBP-1 örnekleme için Actim PROM™ (MEDIX BIOCHEMICA OY ABFinlandiya) test kiti kullanıldı. Kit içerisinde bir adet steril dakron swab ( numune alımı için ), bir adet numune ayrıştırıcı solüsyon ( 0,5 ml) içeren tüp ve bir adet ambalajı 31 içerisinde strip mevcuttur. Numune alımı için steril dakron swab 10 sn süresince posterior vajinal fornikte bekletilerek servikovajinal sıvı örneği alındı. Daha sonra swab 10-15 sn ekstraksiyon solüsyonu içerisinde bekletilerek örnek swabdan ekstre edildi. Takiben örneğin bulunduğu test solüsyonu içersine strip testin alt ucu yerleştirilerek 20-40 sn bekletildi.

Sonrasında strip test örneğin bulunduğu solüsyondan çıkartılarak yatay pozisyonda 5-10 dk tutuldu. Test sonucu değerlendirilirken; beş dakika sonrasında strip üzerinde iki mavi çizgi belirmesi halinde test sonucu pozitif, tek mavi çizgi belirmesi halinde test sonucu negatif, hiç mavi çizgi belirmemesi halinde hatalı test uygulaması olarak kabul edilip test tekrarlandı.

Lam üzerine alınan vaginal sürüntü üzerine %10 KOH damlatılarak Whiff test yapıldı. Whiff testi koklayarak yapıldı. Kokmuş balık kakusu olanlarda test pozitif (+) ,kötü koku bulunmayan olgularda test negatif (-) kabul edildi. Vajinal ph ölçüldü. Normal vagen Ph'sı 3.8-4.5 arasındadır. BV de ise Ph 5.0 üzerindedir. Olguların vajinite bağlı olabilecek yakınmaları; akıntı, yanma, kaşıntı, dizüri semptomları belirtilen verbal skorlama ile belirlendi.

Yakınma; yok: 0,

Hafif ( çamaşırdaki lekelenme): 1,

Orta (ped kullanma gereksinimi): 2,

Şiddetli (sürekli ped değiştirme zorunda kalma): 3,

Olguların BV açısından değerlendirilmesine Nugent skorlaması yanında Amsel kriterlerine göre de değerlendirme yapıldı.

#### **Amsel kriterleri:**

Amsel kriteri 4 tanedir, 3 'ünün varlığı BV tanısı koydurur.

- 1- Homogen nitelikte vaginal akıntı(renk ve miktar değişebilir)
- 2- Clu cell hücrelerinin varlığı (%20 den fazla )(özgül kriter)
- 3-  $ph > 4.5$ (en duyarlı kriter ;özgüllüğü en düşük)
- 4- Whiff testi pozitifliği(%10 KOH çözeltisi ile amin kokusu oluşumu)  
(özgüllüğü yüksek;duyarlılığı düşük)

Çalışmaya alınan olguların yaş, gravida, parite, abortus hikayesi, gebelik haftası, membran rüptür öyküsü, membran rüptür süresi, hematokrit, hemoglobin değerleri ve doğum haftası, doğum şekli, doğum öncesi ve sonrası maternal morbidite sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların ilk muayeneleri sırasında maternal yaş, gravida, parite gibi demografik ve obstetrik karakterleri sorgulanarak kaydedildi. 28. gebelik haftasını dolduran hastalarda non-stres test yapılmış, hastalar servikal açıklık ve efasman açısından değerlendirildi.

Hastalara standart doz antibiyoterapi (eritromisin 2 x 500 mg/gün ) başlandı .35 haftadan küçük gebeliklere 12 saat arayla 12 mg betametazon iki doz uygulandı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda continuity correction test, Pearson chi-square test, Kruskal Wallis test ve Mann-Whitney-U Test kullanıldı. Tanı değerleri hesaplandı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR:

Preterm erken membran rüptürü ( PEMR ) tanısı alan 72 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 49 gebe çalışmaya alındı.

PEMR grubunun yaş ortalaması  $29.01 \pm 6.6$  (min:18-max:46 ), kontrol grubunun yaş ortalaması,  $26.49 \pm 5.63$  (min:17,max:39) idi.

PEMR grubunun ortalama gebelik ve parite sayısı sırasıyla  $2.18 \pm 1.41$  ve  $1.79 \pm 0.95$  kontrol grubunun ortalama gebelik ve parite sayısı sırasıyla  $2.14 \pm 1.08$  ve  $1.80 \pm 0.68$  idi.

Gruplar arasında yaş, gravida ve parite ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8) ( $p > 0.05$ ).

Tablo 8: PEMR ve kontrol gruplarının anne yaşı, gebelik ve parite sayısına göre dağılımı

	PEMR grubu (n=72)	Kontrol grubu (n=49)	p
Yaş	$29.01 \pm 6.6$	$26.49 \pm 5.63$	NS
Gravide	$2.18 \pm 1.41$	$2.14 \pm 1.08$	NS
Parite	$1.79 \pm 0.95$	$1.80 \pm 0.68$	NS

S:significant

NS:non-significant

Hastaların akıntı yakınmaları değerlendirildiğinde;PEMR grubunda 11 hasta (%9.1) kontrol grubunda ise 6 hasta (%0.5) akıntı yakınmasının olmadığını belirtti. PEMR grubunda 36 hasta (%29.8) hafif , 25 hasta (%20.7) orta şiddette akıntı tarifledi,şiddetli derecede akıntısı olan hasta yoktu.Kontrol grubunda ise 26 hasta (%21.5) hafif ,8 hasta (%6.6) orta ,9 hasta (%7.4) şiddetli derecede akıntısının olduğunu belirtti.PEMR grubundaki hastaların akıntı yakınması kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazla saptandı (Tablo 9) ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 9: PEMR ve kontrol grubu hastalarının vaginal akıntı yakınmasının dağılımı**

Grup	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PEMR grubu	11	9,1%	36	29,8%	25	20,7%	0	,0%
Kontrol grubu	6	5,0%	26	21,5%	8	6,6%	9	7,4%

Akıntı tipi gri-beyaz,peynirimsi beyaz ve sarı yeşil olmak üzere PEMR ve kontrol grubu hastalarında Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: PEMR ve kontrol grubu hastalarında vaginal akıntı tipine göre dağılım**

Grup	Gri- Beyaz		Peynirimsi-beyaz		Sarı-yeşil	
	n	%	n	%	n	%
PEMR grubu	41	33,9%	28	23,1%	3	2,5%
Kontrol grubu	37	0,6%	10	8,3%	2	1,7%

PEMR grubunda 20 hasta (%16.5) , kontrol grubunda 39hasta (%32.2) kaşıntı tarifledi.PEMR grubunda 30 hasta (%24.8) kontrol grunda 6 hasta (%5) hafif şiddetli,PEMR grubunda 22 hasta (%18.2),kontrol grubunda 3 hasta (%2.5) orta şiddette kaşıntı tariflerken sadece kontrol grubundan 1 hasta (%0.8) şiddetli derecede kaşıntısının olduğunu belirtti.(Tablo 11) PEMR grubundaki hastaların kaşıntı yakınması kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olarak bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 11: PEMR ve kontrol grubu hastalarında kaşıntı yakınması dağılımı**

Grup	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PEMR grubu	20	16,5%	30	24,8%	22	18,2%	0	0%
Kontrol grubu	39	32,2%	6	5,0%	3	2,5%	1	,8%

PEMR grubunda 22 hasta(%18.2) ,kontrol grubunda 45 hasta (%37.2) yanma yakınmasının olmadığını ;PEMR grubunda 28 hasta (%23.1),kontrol grubunda 2 hasta (%1.7) hafif derecede ,PEMR grubunda 21 hasta (%17.4) ,kontrol grubunda 1(%0.8) hasta orta derecede her iki gruptan 1 ‘er hasta (%0.8) şiddetli derecede yanmasının olduğunu tarifledi.(Tablo 12) PEMR grubundaki hastaların yanma yakınması kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazla olarak bulundu.( $p<0.05$ )

**Tablo 12: PEMR ve kontrol grubu hastalarında yanma yakınması dağılımı**

Grup	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PEMR grubu	22	18,2%	28	23,1%	21	17,4%	1	,8%
Kontrol grubu	45	37,2%	2	1,7%	1	,8%	1	,8%

Hastaların koku yakınmaları değerlendirildiğinde ;PEMR grubundaki 11 hasta (%9.1) kontrol grubunda 25 hasta (%20.7) yakınma tariflemeyen , PEMR 34 hasta (%28.1) hafif ,26 hasta (%21.5) orta,1 hasta (%0.8) şiddetli derecede ;kontrol grubunda ise 18 hasta (% 14.9) hafif,2 hasta orta (%1.7) ve 4 hasta (%3.3) şiddetli derecede koku yakınması tarifledi.yakınmanın PEMR grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: PEMR ve kontrol grubu hastalarında koku yakınması dağılımı**

Grup	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	n	n	%	N	%
PEMR grubu	11	9,1%	34	28,1%	26	21,5%	1	,8%
Kontrol grubu	25	20,7%	18	14,9%	2	1,7%	4	3,3%

PEMR grubunda 20 (%16.5) kontrol grubunda 40 (%33.1) hasta dizüri yakınmasının olmadığını belirtti. PEMR grubunda 29 (%24), kontrol grubunda 4 (%3.3) hasta hafif şiddette, PEMR grubunda 23 (%19.0), kontrol grubunda 3 (%3) hasta orta şiddette dizüri tarifledi. Kontrol grubunda 2 hasta şiddetli derece dizüri tariflerken PEMR grubunda şiddetli dizüri tarifleyen hasta yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14: PEMR ve kontrol grubu hastalarında dizüri yakınması dağılımı**

Grup	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PEMR grubu	20	16,5%	29	24,0%	23	19,0%	0	,0%
Kontrol grubu	40	33,1%	4	3,3%	3	2,5%	2	1,7%

Vaginal Ph değerleri ortalaması PEMR grubunda  $7.58 \pm 1.2$ , kontrol grubunda  $4.82 \pm 1.36$  olarak saptandı. PEMR grubunun Ph değeri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. (Tablo 15) ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 15: PEMR ve kontrol grubu hastalarında vaginal PH dağılımı**

Grup	SD	Median	Maximum	Minimum
PEMR grubu	7,58	1,20	8,00	14,00
Kontrol grubu	4,82	1,36	5,00	13,00

Whiff test pozifliği toplam 17 hastada saptandı. (PEMR grubunda 8 hasta , kontrol grubunda 9 hasta )İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16: PEMR ve kontrol grubu hastalarında Whiff test sonuçları**

Grup	Negatif		Pozitif	
	n	%	n	%
PEMR grubu	64	52,9%	8	6,6%
Kontrol grubu	40	33,1%	9	7,4%

Çalışmaya alınan 121 hastanın 75 'inde (%61.9) Nugent skoruna göre BV (+) saptandı. ( PEMR grubunda 43 hasta %35.5, kontrol grubunda 32 hasta %26.4 ) (Tablo 17). İstatistiksel olarak PEMR grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda BV saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 17: PEMR ve kontrol grubu hastalarında nugent skoru dağılımı**

Nugent Skoru	3	4	5	6	7	8	9
PEMR grubu (n)	12	12 (clu cell+)	5 (clu cell+)	16 (clu cell+)	18	9	-
Kontrol grubu (n)	1	8 (clue cell+)	8 (clu cell+)	4 (clu cell+)	19	5	4

Çalışma grupları Amsel kriterlerine göre değerlendirildiğinde PEMR grubundaki tüm hastaların kontrol grubunda ise 32 hastanın BV (+) olduğu

saptandı. İstatistiksel açıdan PEMR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda BV saptandı ( $p < 0.05$ ).

Doğum şekline göre PEMR ve kontrol grubu hastaları Tablo 18’de belirtilmiştir. PEMR rüptürü olan hastalarda normal doğum oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 18:** PEMR ve kontrol grubu hastalarında doğum şekli

Grup	Sezeryan		Normal doğum	
	n	%	n	%
PEMR grubu	29	24,0%	43	35,5%
Kontrol grubu	25	20,7%	24	19,8%

PEMR olgularında membran rüptürü gerçekleşmesinden doğumun başlamasına kadar geçen süre latent süre olarak kabul edildi. Olguların istatistiksel analizlerini karşılaştırmak amacıyla, latent sürelerine göre 24 saat ve daha kısa, 24 ile 48 saat ve 48 saatten daha uzun olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ortalama latent süre  $3.8 \pm 4.7$  gün olarak saptandı (Tablo 19).

**Tablo 19:** PEMR olgularında latent sürenin gebelik haftalarına göre dağılımı

$\leq 24$ saat		24-48 saat		$\geq 48$ saat	
n	%	n	%	n	%

≤28 w	2	10.5%	2	10.5%	15	78.9%
29-32 w	6	30 %	8	40%	6	305%
≥33 w	23	69.6%	7	21.2%	3	9%
Toplam	31	43.0%	17	23.6%	24	33.3%

Hastaların sezeryan endikasyonlarına göre hastalar Tablo 20'de gösterilmiştir.

**Tablo 20: Sezaryen endikasyonlarının dağılımı**

	PEMR grubu		Kontrol grubu(n)	
	n	%	n	%
Fetal distres	17	31.4%	4	7.40%
Eski C/S	8	14.8%	8	14.8%
Kordon Prolapsusu	1	1.85%	-	-
CPD	-	-	4	1.1%
Makat prezentasyon	2	3.70%	1	1.85%
İlerlemeyen travay	-	-	6	11.1%
Ablasyo plesententa	1	1.85%	2	3.70%

PEMR hasta grubunda fetal distrese bağlı sezaryen oranı kontrol grubundan daha fazla idi.(p=0.00) Tüm sezaryen endikasyonlarına göre her iki grup arasında mükerrer sezaryan endikasyonu oranı arasında fark saptanmadı.(p>0.05)

Doğum şeklinin gebelik haftasına göre dağılımı incelendiğinde gebelik hafta gurupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Tablo 21).(p>0.05)

**Tablo 21: PEMR olgularının, doğum şekline ve gebelik haftalarına göre dağılımı**

Grup	Spontan normal doğum		İndüksiyon ile normal doğum(n)		Sezaryen(n)	
	n	%	n	%	n	%
≤28w	9	42.1%	2	10.5%	8	42.1%
29-32w	3	15%	6	30%	11	55%
≥33w	8	24.2%	15	45.4%	10	30.3%
Toplam	20	27.7%	23	31.9%	29	40.2%

PEMR grubunda toplam 28 hastaya indüksiyon uygulanmış; 5 hasta fetal distres gelişmesi üzerine sezaryena alınmıştır.İndüksiyon uygulanan hastalarda sezaryen hızı %17.8 olarak hesaplandı.En sık sezaryen endikasyonu fetal distres ikinci sırada eski sezaryen olduğu kaydedildi.

Doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre PEMR ve kontrol grubu hastaları Tablo 22’de gösterilmiştir.PEMR grubundaki hastaların doğum ağırlığı ve doğum haftası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece küçük bulundu.

**Tablo 22:PEMR ve kontrol grubu hastalarında doğum haftası ve doğum ağırlığı değerleri**

	Doğum Ağırlığı(gr)	Doğum haftası(w)
PEMR grubu	1837,78 ± 672,79	31.05 ± 24.05
Kontrol grubu	3336,33 ± 465,49	38.26 ± 6.82

PEMR grubundaki hastaların 1.ve 5.dakika Apgar skorları kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Tablo 23) (p<0.05).

**Tablo 23: PEMR ve kontrol grubu hastalarında 1.ve 5.dk.Apgar skorları**

Grup	Apgar 1. dk.		Apgar 5. dk.	
	Ortalama		Ortalama	
PEMR grubu	5,90	± 2,08	7,19±	1,96
Kontrol grubu	7,61	± ,73	8,55±	,65



## TARTIŞMA

EMR tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'nda (11,12), preterm doğumların % 30-50'sinde gözlenir (10). EMR maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olmasından dolayı hızlı ve kesin tanısı önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylemin etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamnion zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamnionitisin ve histolojik enfeksiyonun etyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır (13,21,31). Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapan gebelere kıyasla 2-4 kat sıklıkta, mikroorganizmalar izole edilmiştir (13).

Gebelerde görülen vajinal enfeksiyon etkenleri arasında en sık, vulvovajinal kandidoz'a neden olan *Candida* türleri gelmektedir. Farklı çalışmalarda farklı oranların verilmesine rağmen, diğer sık görülen enfeksiyon etkenleri arasında cinsel yolla bulaşan, *Trichomonas* vajinitinin etkeni flajellat protozoon olan *Trichomonas vaginalis* ile genital florada *Gardnerella vaginalis* ile anaerop bakterilerin çoğalmasıyla oluşan bakteriyel vaginoz (BV) görülmektedir. Neonatal sepsis ve menenjit etkeni olan Grup B streptokoklar 'da gebelerden alınan vaginal örneklerde saptanabilmektedir. Vajinal enfeksiyon etkeni olarak saptanan mikroorganizmaların erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal enfeksiyon ve puerperal sepsis gibi komplikasyonlara neden olabileceği belirtilmiştir (109). Asemptomatik gebe kadınlarda vaginal enfeksiyon etkenlerinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda vulva vaginal kandidiyazis % 14-42, trikomonas vaginalis % 11-20, Grup B streptokoklar % 4-25, BV ise % 5-52 oranlarında saptanmıştır. Az gelişmiş olan ülkelere enfeksiyon oranlarının gelişmiş ülkelere göre yüksek olduğu belirtilmektedir (109,114 )

Bakteriyel vaginoz gebelerde sık görülen enfeksiyonlardan biri olup, kadınların %50'si asemptomatiktir. Semptomatik olgularda beyaz-gri renkte, homojen, kötü kokulu akıntıya neden olmakta ve fizik muayenede normal vaginal görüntü saptanmaktadır. Bu enfeksiyonda görülen vajinal pH yüksekliği ve balık kokusu anaerobik bakterilerin çoğalmasının bir sonucu olarak salgın aminlerin volatil hale geçmesi ile ortaya çıkmaktadır (115). Enfeksiyonun abortus, erken doğum, prematürite, erken membran rüptürü, amniotik sıvı enfeksiyonu ve postpartum sepsise neden olması klinik önemini artırmaktadır (109,116,117). Erken membran rüptürünün BV'li gebelerde 7.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (118). Bakteriyel vaginozisli olgulardan sezaryen olanlarda postpartum endometrit ve yara enfeksiyonu gelişme oranının BV olmayanlara göre beş kat fazla olduğu saptanmıştır(119,118,120,122). Bu enfeksiyon ile ilişkili bakteriler arasında *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobilincus* türleri, *Bacteroides fragilis* dışındaki *Bacteroides* türleri ile *Prevotella* ve *Peptostreptococcus* gibi anaerobik Gram-pozitif koklar sayılmaktadır (123,124). Bakteriyel vaginozide erken doğum komplikasyonunun gelişmesinde polimorfonükleer lökositler ile lipopolisakaritler ve peptidoglikanlar gibi bakteriyel ürünlerin, uterus desiduasında makrofajların toplanmasını aktive ederek IL-1 beta, arasıdonik asit ve prostoglandin-E2 düzeylerinde artışa neden olması ve uterus kasılmasını tetiklemesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (125). Enfeksiyonun meydana gelmesinden sorumlu bakterilere toksik etki gösteren hidrojen peroksit üreten laktobasil kökenlerinin yerini üretmeyen kökenlerin alması da BV'in oluşumunda önemlidir (118,119).

Amsel kriterleri ve nugent skoru kıyaslandığında BV tanısı koymada nugent skorlamasının daha iyi bir belirleyici olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 121 hastanın 75 sinde (%61.9) Nugent skoruna göre BV (+) saptandı. Hastaların 43'ü PEMR grubunda (%35.5) , 32'si kontrol grubunda (%26.4) idi.Amsel kriterlerine göre değerlendirildiğinde PEMR grubundaki tüm hastaların kontrol grubunda ise 32 hastanın BV (+) olduğu saptandı.

Whiff test pozitifliği toplam 17 hastada saptandı. (PEMR grubunda 8 hasta , kontrol grubunda 9 hasta ) Çünkü test subjektif bir komponenttir.Bu sonuç göstermektedir ki , testin hassasiyeti düşüktür.

Vaginal Ph değerleri ortalaması PEMR grubunda  $7.58 \pm 1.2$  ,kontrol grubunda  $4.82 \pm 1.36$  olarak saptandı. PEMR grubunun Ph değeri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Ph yüksekliği BV'ye spesifik bir durum değildir. Servisitisi ya da trikomoniyazisinde de yüksek olabilir.PEMR grubunda saptanan yüksek pH varlığı BV ile birlikte amnion mayi varlığına ,kan veya semen bulaşına bağlı olabilir.

Gebelerde vaginal enfeksiyonların araştırılması amacıyla çalışmalar incelendiğinde Di Bartolomeo ve ark. (126) semptomatik 198 gebe kadının vaginal sekresyonlarının %27.5'inde BV, %34.3'ünde *Candida* türleri, %4.5'inde Grup B streptokoklar, %3.5'inde *Trichomonas Vaginalis* belirlemişlerdir. Begüm ve ark. (127) 284 gebe kadının %17.7'sinde BV, %1.4'ünde *trichomonas vaginalis* saptamışlar ve sosyo-ekonomik durumu kötü olan olgularda BV oranının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. İlk trimester gebelerinde yapılan araştırmada ise BV %17.9, *Candida albicans* %15.1 ve *trichomonas vaginalis* %3.8 oranında belirlenmiştir (128). Balaka ve ark. (129) son trimesterde olan 308 gebenin %33.5'inde *Candida albicans*, %21.5'inde BV, %10.6'sında TV saptamışlardır. Kazmierczak ve ark. (130) 450 gebe olgunun %42'sinde *Candida* türleri, %19'unda BV, %4'ünde *trichomonas vaginalis* belirlemişlerdir, Benedetto ve ark. (131) ise 3217 gebenin %44'ünde *Candida* türleri, %15'inde Grup B streptokoklar ve %11'inde BV saptamışlardır.

Gravett ve ark. 534 gebenin %19 (102 gebe) 'unda bakteriyel vaginosis saptanmış ve bu BV 'li %24 (24 gebe) preterm doğum yaptığı gösterilmiş(145). Keki ve ark.10-17 gebelik haftası arasında 5432 gebede BV prevalansını %10.4 olarak saptamıştır. Bakterial vaginosis pozitif gebelere tedavi uygulanmış ve vaginal klindamisin tedavisi ile %66, placebo ile %34 kür oranı elde edilmiş.Bakterial vaginozise yönelik vaginal klindamisin tedavisinin preterm

doğum oranını düşürmediği ancak rekürren ve persiste enfeksiyonların preterm doğum riskini arttırdığını saptanmış. Rutin visitler sırasında bakteriyel vaginozis taranması yapılması ve tedavi edilmesi gerektiğini belirtmiştir(146)

Bir Cochrane meta-analiz çalışmasında ,asemptomatik BV 'li ve ortalama preterm doğum riski taşıyan 5888 gebeyi içeren 15 çalışmanın değerlendirmesinde ;antibiyotik tedavisi ile enfeksiyonun ortadan kaldırılması son derece etkili olmuştur,ancak preterm doğum oranları ve erken membran rüptürü riskinde önemli ölçüde azalma olmamıştır.(142) 5 çalışmayı içeren 2387 kadından oluşan bir diğer meta analizde 20.gebelik haftasından önce BV 'nin tedavi edilmesi ile preterm doğum riskinde azalma olduğu saptanmıştır.

United States Preventive Services Task Force (USPSTF) grubunun üç çalışmayı içeren meta analiz çalışmasında asemptomatik BV'li ve preterm doğum için düşük risk faktörleri taşıyan 526 gebenin tedavi ile preterm doğum oranlarında anlamlı bir düşüş saptanmamıştır.Aynı grubun sekiz çalışmayı içeren diğer bir metaanaliz çalışmasında da asemptomatik BV 'li ve preterm doğum için orta risk faktörleri taşıyan 4972 gebenin tedavi ile preterm doğum oranlarında anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (143 ). Bu verilere dayanarak, BV taraması ve asemptomatik BV 'li gebelerin tedavisi ile preterm doğum ve yarattığı sonuçlar önlenememektedir.Bu yüzden gebelerin rutin tedavisi önerilmemektedir.

Çalışmamızdaki PEMR olgularında membran rüptürü gerçekleşmesinden doğumun başlamasına kadar geçen süre latent süre olarak kabul edildi. Ortalama latent süre süresi  $3.8\pm 4.7$  gün ortalama doğum haftası  $31.05\pm 24.05$ , bebeklerin ortalama doğum tartıları  $1837,78\pm 672,79$  olarak belirlendi.

Obstetrik girişimden veya klinik tablodan bağımsız olarak PEMR olgularında ilave tedavi yapılmaksızın 1 hafta içinde doğumun gerçekleşmesi en olası sonuçtur. Gebelik haftası daha erken haftalara düştükçe, latent periyot süresi o denli uzamaktadır (132). Term gebelikte latent süre genellikle 48 saatten kısa iken preterm olgularda bir günden birkaç haftaya kadar sürebilmektedir. PEMR

sonrası gebelik yaşı 28-32 hafta olanların %70'i, gebelik yaşı 33-36 hafta olanların ise %80'i iki gün içinde doğurmakta olduğu ve gebelik haftasına göre değişmekle birlikte PEMR olgularında ortalama latent süre 8.8 gün olarak bildirilmektedir (5). Erken gebelik haftalarında latent periyodun daha uzun seyrettiği, servikal maturasyonun tam olmadığı için indüksiyona cevabın beklenilenin altında olduğu Mercer ve ark. çalışmasında belirtilmiştir (134). Çalışmamızda ortalama latent süreyi  $3.8\pm 4.7$  gün olarak hesapladık ve bu sürenin erken gebelik haftalarında daha uzun seyrettiğini belirledik. 28 ve daha küçük gebelik haftalarında olguların %89.4 'ünde latent periyot 24 saatin üzerinde iken 29-32 gebelik haftalarında %70 ve 33 gebelik haftası ve üzeri %30.2 olarak belirlendi. Farklı bir açıdan bakacak olursak PEMR olgularımızın %66.5'i ilk 48 saate eyleme girmektedir. Latent periyodun uzaması, fetusun akciğer matürasyonu sağlayabilecek girişimler için zaman kazandırmakla birlikte, maternal enfeksiyon ve neonatal sepsis oranlarını, belirgin olarak artırmaktadır. Erken gebelik haftalarında yeğlenen "bekle ve gör" yönetiminin bu açıdan fetus ve annenin yarar zarar oranı ile birlikte değerlendirilerek, gerektiğinde aktif yönetim şemalarının uygulanmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

Membran rüptüründe özellikle oligohidramniosla bağlı kord basısı ve akut fetal distrese sekonder yüksek sezaryen oranı gözlenmektedir (135,136). Çalışmamızda PEMR olgularında sezaryen oranı %40.2 olarak hesaplandı. Bu oran Tanir %34 (137), Pasquier %43.7 (138) ve Karabulut'un %42.6 (140) çalışmalarındakine yakın bulunurken Kenyon %29 (139) ve Ozumba'nın %14.5 (141) sezaryen oranlarından fazlaydı. Çalışmamız kontrol grubunun sezaryen oranı %51.02 olarak bulundu. EMR grubunda normal doğum oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu oranın indüksiyon uygulanan grubun, vaginal doğum yapma şansı daha yüksek (daha büyük gebelik yaşı, uygun Bishop skoru, yeterli amnion sıvısı varlığında) olgular arasından seçilmesi sonucunda oluştuğunu düşünmekteyiz.

İndüksiyon uygulanan olgularda sezaryen oranı %17.8 olarak belirlendi bu durum indüksiyon nedeniyle oluşan fetal distrese bağlı olarak gelişmiştir. Membran rüptürlü olgularda amniyon sıvının azalmasına ikincil fetal distres, ablasyo plasenta ve kord prolapsusu riski artmaktadır (135). PEMR olgularında kord prolapsusu riskinin %1-2, ablasyo plasenta ve akut fetal distres insidanslarının da %2-10 ile %2-20 arasında seyrettiği belirtilmektedir (140). Çalışmamızda bu insidansları % 1.85, %1.85 ve %31.4 olarak hesapladık. Bu oranlar, literatürdeki oranlardan belirgin olarak farklılık göstermemektedir. Apgar skoruna bakıldığında 1.dakika skorun EMR grubunda  $5.90 \pm 2.08$ , kontrol grubunda ise  $7.61 \pm 0.73$  idi. 5.dakika Apgar skoru ise EMR grubunda  $7.61 \pm 0.73$ , kontrol grubunda ise  $8.55 \pm 0.65$  olarak saptandı. PEMR'li olgularında perinatal morbidite ve mortalite gebelik haftasına göre değişkenlik göstermektedir. Yenidoğanların 1 ve 5 dakika Apgar skorları beklendiği üzere erken gebelik haftalarında daha düşük bulundu. Prematüritenin yarattığı sorunlar ile birlikte özellikle latent periyodun uzadığı olgularda gözlenen yüksek enfeksiyon riski bu düşüşten sorumlu görünmektedir. Bu sonuç bu konuda yapılan diğer çalışmalarla benzerdir (144,140). Tanır ve ark. (137) yaptıkları çalışmada 80 preterm PEMR'li doğum ile 100 preterm PEMR'siz doğum olgularını karşılaştırmışlar ve iki grup arasında 1. ve 5. dakika yenidoğan Apgar skorları arasında bir fark bulamamışlardır. Düşük 1. dakika Apgar skorunun yenidoğan prognozu ile korelasyonu yoktur. Özellikle 5. dakika ve sonrası skorlar resustasyonun etkisini göstermektedir.

Ancak Apgar ile kan gazı karşılaştırıldığında özellikle preterm yenidoğanlarda umbilikal arter pH değeri yenidoğanın iyilik halini saptamada daha değerli olabilir (137).

## SONUÇLAR

-PEMR olgularında BV daha sık görülmektedir.

- Çalışmamız sonucunda BV nin saptanmasında Nugent skorunun Amsel kriterlerine göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

-PEMR olgularımızda gebelik haftası küçüldükçe doğuma kadar geçen latent periyodun uzadığı saptanmıştır.

-PEMR olgularımızda en sık sezeryan endikasyonu fetal distrestir.

- PEMR rüptürü olan hastalarda normal doğum oranı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

-Whiff test pozifliği az sayıda hastada saptanmış olup,çalışmamızda özgüllüğü düşük bir test olarak değerlendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Roberts WE, Morrison JC, Cheryl H, Wisner WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76:85–89.
- 2- Söylemez F. Erken membran ruptürü. In: Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L.S (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:1465–1480.
- 3- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet. Gynecol.* 1998;178(3):562–567.
- 4- Gelişen O, Çalışkan E. Erken membran rüptürü. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (Editörler). *Obstetrik, Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.1156–1165.
- 5- Mercer BM, Goldenberg RL, Moaward AH, Shellhaas C, Das A, Menard M.K, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:738–745.
- 6- Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663–670.
- 7- Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL *Obstetrics. Normal and problem pregnancies. Third Edition* 1996: 743–820.
- 8- Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology. Seventy Edition* 1994: 305–316.
- 9- De Cherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment. Eighth Edition* 1994: 336–338.
- 10- Yoon BH, Young AN, Romero R, et al. Association of oligohidroamnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal amniotic and maternal compartments. *Am J Obstet* 1999;181:784-88

- 11- Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001; 28(4):761-81
- 12- Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. Obstet Gynecol 2002; 100: 1250-6
- 13- Kışnişçi, Gökşin: Durukan: üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1996; 1465-1480
- 14- Arısan K. Doğum Bilgisi. cilt 2. Ankara, 1989: 905–914.
- 15- Gutteberg TJ, Askvik K, Jorgeson T. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. Acta obstet. Gynecol. Scand 1986; 65:203–205.
- 16- Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH Lams JD, Copper RL, Johnson F, Thom E, Mcnellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caaritis SN, Thunau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. Am J Obstet. Gynecol 1996; 174:1885–1895.
- 17- Mercer BM. Preterm premature rupture of membranes. Obstet. Gynecol 2003; 101:178–193.
- 18- Mercer BM, Goldenberg RL, Moaward RL, et al. The preterm predictions study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetrical outcome. Am J Obstet. Gynecol 1999; 181:1216–1221.
- 19- Premature rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin no.1. Washington, DC: American College Obstetricians and Gynecologists; 1998.
- 20- Elliott JP, Gilpin B, Strong TH Jr, et al. Chronic abruption-oligohydramnios sequence. J Reprod Med 1998; 43:418–422.
- 21- Creasy RK, Merkatz IR: Prevention of preterm birth: Clinical opinion obstet gynecol 76:2S-4S, 1990
- 22- Öcal P, Uludağ S. Erken doğum ve enfeksiyon ilişkisi. Galenos 2001; 57:59-63.

- 23- Cunningham FG, Mac Donald PC, Laveno KJ et al. Premature rupture of membranes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Laveno KJ et al ed. Williams Obstetrics: 19th ed. Connecticut: Appelton&Lange; 1994:853–75.
- 24- Spellacy WN. Premature rupture of membranes. In Spellacy WN, Scott JR, Disaia PJ et al ed. Danforth's Obstetrics and Gynecology: 7th ed. Philadelphia: Lippincott comp; 1990:353–65.
- 25- Alger L, Putkin M. Etiology of Premature rupture of membranes. Clin J Obstet. and Gynecol 1986; 29:758 – 767.
- 26- Heime P, Mc Gregor J. Trichomonas vaginalis: a re-emerging pathogen. Clin Obstet. and Gynecol 1993; 36:1–9.
- 27- Regan JA, Chao S, James SL. Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B streptococcal colonization of mother. Am J Obstet. Gynecol 1981; 141:184–186.
- 28- Thomsen A, Morup L, Hansen K. Antibiotic elimination of group B streptococci in urine in pretaion of preterm labor. Lanset 1987; 1:591–594.
- 29- Minkoff H, Grunebaum A, Schwartz R et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of vaginal flora in pragnancy. Am J Obstet. Gynecol 1984; 150:965–970.
- 30- Mc Gregor J, French J. Chlamidia trachomatis infection during pregnancy. Am J Obstet. Gynecol 1998; 164:6–12.
- 31- Cunningham,Gant,Leveno, Gilstrap ; Williams Doğum Bilgisi 2001: 21.Baskı Cilt 1 s689-727
- 32- Milwidsky A, Finci-Yeheskel Z, Mayer M. Direct inhibition of proteases and cervical plasminogen activator by antibiotics. Am J Obstet. Gynecol 1992; 2:606–612.
- 33- Shubert PJ, Diss E, Iams J. Etiology of preterm Premature rupture of membranes. Obstet. and Gynecol. Clinic North Am.; 1992:251–65.

- 34- 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 Obstet. Gynecol* 1990; 163:873–879.
- 35- 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.
- 36- Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin J Obstet. and Gynecol* 1995; 38(4):675–687.
- 37- Cheristmas JT, Cox SM, Andrew W, Dax J, Leveno J Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial Therapy. *Obstet. Gynecol* 1992; 80:759–762.
- 38- Simhan HZ, Caritis S, Krohn M, Hillier S. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 2005; 192:213–218.
- 39- Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Guidicelli Y, Pedru M, Houssin I, Femme S, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet. Gynecol* 1997; 176:196–199.
- 40- Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Morales V, Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Am J Obstet. Gynecol. Scand* 1998; 77:32–36.
- 41- Ferguson S, Smith G, Walker M. Preterm Premature rupture of membranes: nutritional and socioeconomic factors. *Obstet. Gynecol* 2002; 100:1250–1256.
- 42- Meyer M, Tonsca C. Maternal smoking pregnancy complications and prenatal mortality. *Am J Obstet. Gynecol* 1977; 128:494–506.
- 43- Iams J, Johnson FF, Creasy RK. Prevention of preterm birth. *Clin Obstet. and Gynecol* 1988; 31:599–615.

- 44- Edwards CD. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet. Gynecol* 1981; 141:1065–1069.
- 45- Bibby J, Brunt J, Michell MD et al. The effect of cervical cerclage on plasma prostaglandin concentrations during early human pregnancy. *Br J Obstet. and Gynecol* 1979; 19:86–92.
- 46- Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a “snapshot” sagittal view of cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet. Gynecol* 1996; 174:990–995.
- 47- Davidson K. Detection of premature rupture of membranes. *Clin Obstet. and Gynecol* 1991; 34(4):715–722.
- 48- Reece EA, Chervenak FA, Moya FR et al. Amniotic fluid arborization: effect of blood meconium and pH alterations. *Obstet. Gynecol* 1984; 64:248–38.
- 49- Tricomi V, Hall JE, Bittor A et al. Arborization test for detection of ruptured fetal membranes. *Obstet. Gynecol* 1966; 27:275–82.
- 50- Lockwood C, Senyei A, Dische R, Casal D, Shah K, Thung S, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal Secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991; 325:669–674.
- 51- Eriksen NL, Parisi V, Daust S, Flam B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet. Gynecol* 1992; 80:451–454.
- 52- Rutanen EM, Karkkainen T, Lehtovirta J, Uotia J, Hinkula M, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid striptest for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clinica Chimica Acta* 1996; 253:91–101.
- 53- Locwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz R. Fetal membrane rupture is presence of insulin-like growth factor binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet. Gynecol* 1994;171:146-150.
- 54- Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using

- an improved AFP kit comparison with ROM-check and /or nitrazine test. *E.J.Obstet. Gynecol. and Reproductive Biology* 1996; 69:77-82.
- 55- Gaucherand P, Guibant S,Rudigos RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by identification of AFP in vaginal secretions. *Acta Obstet.Gynecol.Scand* 1994; 74:456-459.
- 56- Hjertberg R, Belrage P, Eneroth P. Latex agglutination test for AFP in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1987; 66:473-479.
- 57- Huber F, Bissschof P, Extermann P, Beguin F, Herrmann WL. Are vaginal fluid concentration of prolactine, AFP and HPL useful for diagnosing ruptured membranes *Br J Obstet.and Gynecol* 1983; 90:1183-1185.
- 58- Speroff L, *The Endocrinology of Pregnancy* in Leon Speroff, MD, Robert H. Glass, MD,Nathan G. Kase , MD(eds), *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility* 5.ed. William and Wilkins,1994 p:267-270.
- 59- Odell W, Griffin J. Pusatile secretion of hCG in normal adult. *N Engl J Med* 1987; 317:1688-1691.
- 60- Kletzky O, Rossman F, Bertolli S, Platt L, Mishell D. Dynamic of hCG, Prolactine and Growth Hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 1985; 151:878-884.
- 61- Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakowa I. Vaginal fluid hCG level for detecting premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 1997; 89:261-264.
- 62- Vintzileus AM. Tests of fetal well-being in premature rupture of RFmembranes;rational and results. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):281-309.
- 63- Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberdal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: s.681-690.
- 64- Beischer NA. Premature rupture of membranes. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1992; 32(1):20-22.

- 65- Klein JM. Neonatal morbidity and mortality secondary to premature rupture of membranes. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):265-281.
- 66- Verbers IG, Pearce JM, New LC et al. Prolonged rupture of fetal membranes. *Clin Perinatol* 1988; 15:851-865.
- 67- Zlatnik FJ. Management of premature rupture of membranes at term. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):353-365.
- 68- Hagskog K, Nisell H, Sarman I, et al. Conservative ambulatory management of prelabor of membranes at term in nulliparous women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1994; 73:765-769.
- 69- Rydhstrom H, Ingemarsson I. No benefit from conservative management in nulliparous women with premature rupture of membranes at term. A randomized study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1991; 70:543-547.
- 70- Tamsen L, Lyrenas S, Cnattinguis S. Premature rupture of membranes: intervention or not. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29:128-131.
- 71- Ghidini A, Romero R. PROM at term: induction versus expectant management. *Contemp Obstet Gynecol* 1993; 38:79-85.
- 72- Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E2 for induction labour in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet. Gynecol* 1992; 166(3):836-843.
- 73- Rubig A, Gebutshilfe Z. Administration of PG E in premature rupture of membranes. *J Perinatol* 1991; 195(4):159-62.
- 74- Rhymon S. Comparison of infusion with prostaglandin vaginal pessaries when spontaneous ruptures of membranes occur after 34 weeks of gestation. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1992; 32(1):22-24.
- 75- Naef RW 3rd, Allbert JR, Roses EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation: Aggressive versus conservative management. *Am J Obstet. Gynecol* 1998; 178:126-130.

- 76- Cox SM, Levenko KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 86: 875-879.
- 77- Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 2002; 184: 459-462.
- 78- Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK. Fetal heart rate pattern and fetal distress in patient with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol* 1984; 64:60-64.
- 79- Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet. and Gynecol* 1993; 36(4):795-808.
- 80- Oshara BT. Intra-amniotic infections; *Seminars in perinatology* 1993; 17(6):20-25.
- 81- Yoon BH, Yang SH, Jun JK, Kim CJ, Romero R. Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count and temperature in preterm labor: A comparison with amniotic fluid white blood cell count. *Obstet. Gynecol* 1996; 87(2):231-237.
- 82- Yeast JD, Garite TJ, Dorchester W. The risks of amniocentesis in the management of premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 1984; 149:505-508.
- 83- Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intraamniotic infection in patients with preterm labor or premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 1991; 165:1105-1110.
- 84- Zlatnik FJ, Cruikshank DP, Petzold CR et al. Amniocentesis in the identification of inapparent infection in preterm patients with premature rupture of membranes. *J Reprod Med* 1984; 29:656-660.
- 85- Romero R, HyunYoon B, Mazor M et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin -6 and gram stain in detection of microbial invasion in

- patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 1993; 169(4):839-851.
- 86- Yoshimura, Masuzaki, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet. Gynecol* 1996; 175:477-483.
- 87- Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28:861-875.
- 88- Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, et al. Intracervical fibrin sealants: A potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:368-373.
- 89- Ascher DP, Becker JA, Yoder BA. Failure of intrapartum antibiotics to prevent culture proved neonatal group B streptococcal sepsis. *J Perinatol* 1993; 13(13):212-216.
- 90- Kirschbaum T. Antibiotics in treatment of preterm labor. *Am J Obstet. Gynecol* 1993; 168:1239-1246.
- 91- Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A et al. Double –blind, placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet. Gynecol* 1993; 169:970-976.
- 92- Mercer B, Miodovnik M, Thurnau G, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: A randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278:989-995.
- 93- Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: A comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet. Gynecol* 1995; 86:392-395.
- 94- Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:131-139.
- 95- Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol* 1985; 66:621-623.

- 96- Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet. Gynecol* 1987; 157:388-393.
- 97- Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:339-351.
- 98- Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet. Gynecol* 1987; 70:183-186.
- 99- Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 2000; 183(4):1003-1007.
- 100- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of, preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346:1271-1279.
- 101- Saigel JD, Rosenbaum P, Hattersly B et al. Decreased disability rate among 3 year old survivors weighting 501-1000 gr. at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared 1977 to 1980. *J Pediat* 1989; 114:839-845.
- 102- Hansen T, Corbet A: Respiratory system. In: Avery's diseases of the newborn. Taeusch HW, Ballard RA, (eds). W.B.Saunders Co., Philadelphia. 1998, pp: 541-698.
- 103- Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE: Acute respiratory disorders. In: Neonatology. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, (eds). JB Lippincott Co., Philadelphia. 1994, pp: 429-452.
- 104- Gomella TL: Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. Prentice Hall Inc., Connecticut, 1999.
- 105- Philip AGS: Neonatology: A practical guide. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1996.

- 106- Vermillion S, Kooba A. Amniotic fluid index value after PROM and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):271-276.
- 107- Wenstorm KD. Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):397-438.
- 108- Yurdakök M. Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisi. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, editör: *Pediatride Gelişmeler.1.Baskı Sinem Ofset, Ankara; 1999. p: 270-289.*
- 109- Marai W. Lower genital tract infections among pregnant women: a review. *East Afr Med J* 2001; 78: 581-5.
- 110- Yurdakök M. Neonatal Sepsis-Patogenez. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Özet Kitabı Samsun 2001; 141-150.
- 111- Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45 (1):85-99.
- 112- Koksall N. Neonatal sepsis tedavisi. *Güncel Pediatri* 2005; (3):112-115.
- 113- Koç E. Neonatal sepsiste etyopatogenez. *Güncel Pediatri* 2005; (3):108-109.
- 114- Thorsen P, Vogel I, Olsen J, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: A population-based study on Danish women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 1-7.
- 115- Chen KCS, Forsth PS, Buchanan TM, Holmes KK. Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J Clin Invest* 1979; 63: 828-35.
- 116- Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity: A review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 274: 1-13.
- 117- Donders GGG, Vereecken A, Eugene B, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of atype of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109: 34-43.

- 118- McGregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A, Todd JK, Makowski EL. Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 109-14.
- 119- McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55 (Suppl 1): 1-19.
- 120- Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metranidazole in patients with term birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebocontrolled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345-7.
- 121- Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduce incidence of preterm birth with metranidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-4.
- 122- Mathew R, Kalyani J, Bibi R, Mallika M. Prevalence of bacterial vaginosis in antenatal women. *Indian J Pathol Microbiol* 2001; 44: 113-6.
- 123- Carr PL, Felsenstein D, Friedman RH. Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 335-46.
- 124- Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol* 1992; 27: 1266-71.
- 125- Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labour and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281.
- 126- Di Bartolomeo S, Rodriguez M, Sauka D, Alberto De Torres R. Microbiologic profile in symptomatic pregnant women's genital secretions in Gran Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 99-102.
- 127- Begum A, Nilufar S, Akther K, Rahman A, Khatun F, Rahman M. Prevalence of selected reproductive tract infections among pregnant women attending an urban maternal and childcare unit in Dhaka, Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2003; 21: 112-6.

- 128- Peterek J. Importance of the vaginal ecosystem examination in the first trimester of pregnancy. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1526-30.
- 129- Balaka B, Agbere A, Dagnra A, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Genital bacterial carriage during the last trimester of pregnancy and earlyonset neonatal sepsis. *Arch Pediatr* 2005; 12: 514-9.
- 130- Kazmierczak W, Wnek M, Kaminski K. Frequency of vaginal infections in pregnant women in the Department of Perinatology and Gynaecology in Zabrze. *Ginekol Pol* 2004; 75: 932-6.
- 131- Benedetto C, Tibaldi C, Marozio L, et al. Cervicovaginal infections during pregnancy: epidemiological and microbiological aspects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (Suppl 2): 9-12.
- 132- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80:premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol* 2007; 109(4):1007-1019.
- 133- Sharon L.Hiller ,Ph.D.,Robert P.Nugent ,Ph.D.,David A. Eshenbach ,M.D, Marijane A. Krohn ,Ph.D, Ronald S.Gibbs, M.D., David H.Martin ,M.D., Mary Frances Cotch,Ph.D.,Robert Edelman ,M.D., Joseph G. Pastorek II,M.D., A. Vijaya Rao Ph.M.D., Donald Mc Nellis,M.D.,Joan A.Regan,M.D., J. Christopher Carey ,M.D., ve Mark A.K. Lebanoff ,M.D., For the vaginal infection and study Group ,Association between bacterial vagnosis and preterm delivery of a lowbirth-weight infant , the New England Journal Of Medicine 1995;vol 333 no:26 :1737-1742
- 134- Mercer BM. Managment of premature rupture of membranes before 26 weeks'gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:339-351.
- 135- Vintzileus AM. Tests of fetal well-being in premature rupture of RFmembranes;rational and results. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):281-309.
- 136- Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG et al. Antibiyotic thrapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A

- preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1413-1416.
- 137- Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82(2):167–72
- 138- Pasquier JC, Rabilloud M. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 121(2):164-170.
- 139- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art No: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.
- 140- Karabulut AA, Durukan T. Prematür membran rüptürü: maternal ve neonatal etkilerin incelenmesi. *Perinatoloji dergisi* 1999; 7(3):248-254
- 141- Obi SN, Ozumba BC. Pre-term premature rupture of fetal membranes: the dilemma of management in a developing nation. *J Obstet Gynecol.* 2007; 27(1):37–40.
- 142- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000262
- 143- Nygren P, Fu R, Freeman M, et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant woman who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008 ;148:220
- 144- Osmanagaoglu MA, Unal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271(1):33-39.
- 145- Gravett MG, Nelson HP, De Rowen T, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and chlamidia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *Journal of American Medical Association.* 1986; 256:1899-903.

- 146- Keki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen Raty M, Cacciatose B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: A Randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97:643-8.
- 147- Zarakolu P., The Nugent Scoring System is Reliable for Diagnosing Bacterial Vaginosis, Hacettepe University, 2004 ;48(2):77-80.
- 148- Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J.: Evaluation of Clinical Methods for Diagnosing Bacterial Vaginosis, *Rev Cubana Med Trop.* 2002 May-Aug;54(2):85-90.
- 149- Nugent RP et al. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis is Improved by Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *J Clin Microbiol*, 1991, 29, 297-301.

## ÖZET

**Amaç:** Preterm erken membran rüptürü (PEMR) tanısı konan gebelerde ve benzer gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerde bakteriyel vaginosis (BV) araştırılarak BV'nin PEMR olgularındaki etkisi araştırıldı

**Gereç ve yöntemler:** Hastanemiz gebe polikliniklerine başvuran toplam 121 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara ayrıntılı anamnezi takiben steril spekulum ile vajinal muayene yapıldı. BV tanısında kullanılan Nugent skorlaması için vaginal örnekleme alındı. Olguların vaginite bağlı olabilecek yakınmaları; akıntı, yanma, kaşıntı, dizüri, koku semptomları verbal skorlama ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların yaş, gravida, parite, abortus hikayesi, gebelik haftası, membran rüptür öyküsü ve süresi, hemogram değerleri doğum haftası, doğum şekli, doğum öncesi ve sonrası gravida ve parite ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan 121 hastanın 75 'inde (%61.9) Nugent skoruna göre BV (+) saptandı. PEMR grubunda 43 gebede (%35.5), kontrol grubunda ise 32 gebede (%26.4) BV saptandı. İstatistiksel olarak PEMR grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda BV saptandı ( $p < 0.05$ ). PEMR grubundaki hastaların normal doğum oranı daha yüksek ve 1.ve 5.dakika Apgar skorları kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bakteriyel vaginosis gebelerde sık görülen vaginal enfeksiyonlardan biri olup, PEMR etyolojisinde ve sonucundaki perinatal morbiditede önemli bir etken olarak kabul edilebilir.

## ABSTRACT

**Objective:** The effect of bacterial vaginosis on cases with preterm premature rupture of membranes (PPROM) was searched via screening for bacterial vaginosis (BV) in cases with PPRM and healthy pregnant women during same gestational weeks.

**Material and method:** The study incorporated 121 patients who applied to obstetrics poly-clinics at our hospital. Detailed medical histories were obtained from all patients, prior to vaginal examination by sterile speculum. Vaginal samples were taken for analysis via Nugent scoring system. Through verbal scoring, the symptoms due to vaginitis, namely, vaginal discharge, vaginal burning, pruritis, dysuria and malodor were recorded. With regard to pre- and postnatal periods, age, gestational week, complete blood count values, history of gravida, parity and abortion, history of PPRM and duration, gestational week at the time of delivery, mode of delivery of the cases and maternal morbidity were evaluated. All participants were asked to grant informed consents. The study was held under approval by Ethics Committee of the Hospital.

**Results:** The study incorporated 72 cases of pregnant women with PPRM as study group, and 49 cases of healthy pregnant women as control group. No statistically significant difference was determined in terms of average age, gravida and parity values. Nugent scoring system revealed bacterial vaginosis in 75 cases (75/121; 61.9%) in total: 43 in PPRM study group (43/72; 35.5 %) and 32 in control groups (32/49; 26.4%). Statistically, BV was determined at a higher ratio in PPRM study group; similarly, vaginal delivery ratio was higher and APGAR scores of neonates at 1st and 5th minutes were lower in PPRM study group, compared to control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Bacterial vaginosis is a frequently detected infectious disease for pregnant women. It can be considered as an important factor in etiology of PPRM and perinatal morbidity.