



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE ANTİBİYOTİK REJİMİNİN
İNTRAAMNİYOTİK İNFLAMASYONA ETKİSİ VE NEONATAL
SONUÇLARI**

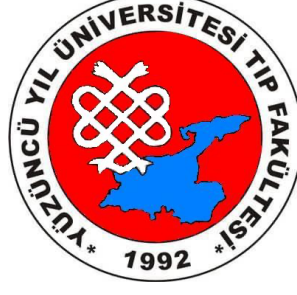
Dr. Hatice BOYLU POLAT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN

VAN - 2024



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY
DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

EFFECT OF ANTIBIOTIC REGIMEN ON INTRAAMNIOTIC
INFLAMMATION IN PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AND
NEONATAL OUTCOMES

Dr. Hatice BOYLU POLAT
DISSERTATION

ADVISOR OF DISSERTATION
Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN

VAN - 2024

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki asistanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, çok kıymetli hocalarım; **Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN**, **Prof. Dr. Abdulaziz GÜL**, **Prof. Dr. Ali KOLUSARI**, **Doç. Dr. Erbil KARAMAN**, **Doç. Dr. Onur KARAASLAN**, **Doç. Dr. Kazım UÇKAN**, **Dr. Öğr. Gör. Çağrı ATEŞ'e**

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli tez danışman hocam sayın **Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN'e**, tezimin yenidoğanla alakalı kısmında desteğini esirgemeyip bilgilerini aktaran Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Oğuz TUNCER** ve Neonatoloji uzmanı **Uzm. Dr. Ali ATEŞ'e**

Asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, her kararımdaya bana destek olan ve hayatıma anlam katan hayat arkadaşım **Şükrü POLAT'a**, bana annelik duygusunu tattıran biricik kızım **Roza POLAT'a**, beni büyüten, yönlendiren, hayattaki duruşumu şekillendiren babam **Bahattin BOYLU'ya**, koşulsuz sevgi, fedakarlık ve özverisiyle her daim yanımda olan annem **Miskal BOYLU'ya**, asistanlık sürecimde kızımaya annelik yapan, emeğini, desteğini esirgemeyen kayınvalidem **Hediye ERBEY'e**, kardeşlerime, eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen herkese sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hatice BOYLU POLAT

ÖZET

Erken membran rüptüründe antibiyotik rejiminin intraamniyotik inflamasyona etkisi ve neonatal sonuçları, Dr. Hatice BOYLU POLAT, Uzmanlık Tezi, Van, 2024.

Amaç: Bu çalışmada 24-34 haftalar arasında erken membran rüptürü (PROM) tanısı alan olgulara uygulanan iki farklı antibiyotik rejiminin maternal ve neonatal klinik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Randomize kontrollü tipte olan bu prospektif çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri Kliniği'nde 1 Ocak 2023 – 31 Temmuz 2023 tarihleri arasında PROM tanısıyla antibiyotik başlanan 100 olgu dâhil edilmiştir. Gruplar uygulanan antibiyotik tedavisine göre 50'şer kişilik iki gruba ayrılmıştır. (i) İlk 48 saat sulbaktam + ampisilin 4*2 gr, 3. gün 1 gr azitromisin, 4-7. günler amoksisilin 500 mg tb 3*1. (ii) İlk 48 saat seftriakson 1*1 gr + klaritromisin 500 mg 2*1, 3. günden itibaren klaritromisin 500 mg 2*1 + amoksisilin 500 mg 3*1.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması $28,00 \pm 4,56$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $32,94 \pm 2,82$ haftaydı. Latent süresi ortalaması $9,22 \pm 2,03$ gündü. Yenidoğanların %43'ünde YYBÜ ihtiyacı, %41'inde solumun desteği ihtiyacı oldu ve %4'ünde yenidoğan sepsisi gelişti. Annelerde postpartum dönemde sepsis ya da ek patoloji saptanmadı. Doğum öncesinde kaydedilen AFI değeri grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p = 0,012$). Gruplar arasında latent süresi ve diğer yenidoğan ve maternal klinik sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda uygulanan antibiyotik rejimlerinin birbirine üstünlüklerinin olmadığı saptandı. Bu antibiyotik rejimlerinden hangisi mevcutsa PROM olgularında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla PROM olgularında antibiyotik uygulamalarının gebelik sonuçlarına etkisi daha net olarak ortaya konabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken membran rüptürü, antibiyotik tedavisi, intraamniyotik enflamasyon, neonatal sonuçlar

ABSTRACT

Effect of antibiotic regimen on intraamniotic inflammation in premature rupture of membranes and neonatal outcomes, Hatice BOYLU POLAT, MD., Dissertation, Van, 2024.

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of two different antibiotic regimens on maternal and neonatal clinical outcomes in patients diagnosed with premature rupture of membranes (PROM) between 24-34 weeks.

Method: In this prospective randomized controlled study, 100 patients who were initiated antibiotics with the diagnosis of PROM between January 1, 2023 and July 31, 2023 at Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaşı Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics Clinic were included. The groups were divided into two groups of 50 patients each according to the antibiotic treatment. (i) Sulbactam + ampicillin 4*2 g in the first 48 hours, 1 g azithromycin on day 3, amoxicillin 500 mg tb 3*1 on days 4-7. (ii) Ceftriaxone 1*1 g + clarithromycin 500 mg 2*1 in the first 48 hours, clarithromycin 500 mg 2*1 + amoxicillin 500 mg 3*1 from day 3.

Results: The mean age of the patients was 28.00 ± 4.56 years and the mean gestational age was 30.18 ± 2.82 weeks. The mean latent period was 4.09 ± 2.03 weeks. NICU was needed in 43% of the neonates, respiratory support was needed in 41% and neonatal sepsis developed in 4%. No sepsis or additional pathology was detected in mothers in the postpartum period. The AFI value recorded before delivery was statistically significantly lower in group 2 compared with group 1 ($p = 0.012$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of latent period and other neonatal and maternal clinical outcomes ($p > 0.05$).

Conclusion: It was observed that the antibiotic regimens applied in our study were not superior to each other. We think that whichever of these antibiotic regimens is available can be used in PROM cases. In this respect, the effect of antibiotic administration in PROM cases on pregnancy outcomes can be revealed more clearly with more comprehensive studies.

Keywords: Premature rupture of membranes, antibiotic therapy, intraamniotic inflammation, neonatal outcomes

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Preterm Erken Membran Ruptürü.....	10
2.2. Risk Faktörleri	10
2.3. Değerlendirme	11
2.4. Yönetim	13
2.5. PROM Durumunda Antibiyotik Tedavisi	14
2.5.1. PROM’da Tedavi Edilen Bakteriler.....	15
2.5.2. PROM’da Antibiyotik Kullanımının Temeli	15
2.5.3. PROM’da Önerilen Antibiyotikler.....	16
2.5.4. Gestasyonel Yaş Varyasyonları	19
2.5.5. Özel Durumlarda Antibiyotik Kullanımı	20
2.6. PROM Yönetiminde Kortikosteroidlerin Önemi	22
2.7. Doğum İndüksiyonu.....	22
2.8. Tokolitikler	23
2.9. Tahmin ve Önleme	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	25
3.2. Araştırmanın Evreni.....	25
3.3. Çalışma Prosedürü.....	26
3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı.....	26
3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	27
3.6. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri	28
4.2. Antibiyoterapi Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması.....	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR

Tablo 1. Penisilin alerji durumuna göre antibiyotik seçimi, dozu ve sıklığı.....	19
Tablo 2. Olguların yaş, antropometrik ve obstetrik özellikleri	28
Tablo 3. Olguların önceki doğum şekli ve fizik muayene bulguları	29
Tablo 4. Olguların USG ve laboratuvar sonuçları.....	30
Tablo 5. Olguların doğum haftası, doğuma kadar geçen süre, postpartum yenidoğan APGAR skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri	31
Tablo 6. Olguların doğum şekli ve postpartum dönemde yenidoğan ve maternal klinik sonuçlar	32
Tablo 7. Gruplara göre olguların yaş, antropometrik ve obstetrik özellikleri.....	33
Tablo 8. Gruplara göre olguların önceki doğum şekli ve fizik muayene bulguları...	34
Tablo 9. Gruplara göre olguların USG ve laboratuvar sonuçları	35
Tablo 10. Gruplara göre olguların doğum haftası, doğuma kadar geçen süre, postpartum yenidoğan APGAR skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri.....	37
Tablo 11. Gruplara göre olguların doğum şekli ve postpartum dönemde yenidoğan ve maternal klinik sonuçlar	38

ŞEKİLLER

Şekil 1. Erken membran rüptürünün risk faktörleri ve etiyopatogenezi..... 11

Şekil 2. Gruplar arasında doğum öncesinde kaydedilen AFI değerinin dağılımının
grafiksel gösterimi..... 36



KISALTMALAR ve SİMGELER

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
C/S	: Sezaryen Seksiyo
CRP	: C-Reaktif Protein
GBS	: Grup Beta Streptokok
IV	: İntravenöz
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NST	: Non-Stres Testi
NSVD	: Normal Spontan Vajinal Doğum
PROM	: Erken Membran Ruptürü
RR	: Rölatik Risk
USG	: Ultrasonografi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
YYÜ	: Yüzüncü Yıl Üniversitesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Preterm erken membran rüptürü (PROM) tüm gebeliklerin %3 ila %4'ünde görülür ve tüm erken doğumların %25 ila %30'unun nedenidir (1). PROM'un kesin nedeni bilinmemekle ve çok faktörlü olduğuna inanılmakla birlikte, enfeksiyon ve inflamasyonun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon sıklıkla nedenselliğe dahil edilse de, diğer durumlarda membran rüptüründen sonra ortaya çıkar. Patolojik bakterilerin membran bütünlüğünü bozan proteazlar, kolajenazlar ve/veya müsinazlar ürettiğine, enflamatuvar basamakları başlattığına ve nihayetinde rüptüre yol açtığına inanılmaktadır (2). Sekonder enfeksiyon vakalarında, bakterilerin vajinadan yukarı çıktığı ve intraamniyotik enfeksiyona ve/veya fetal enfeksiyona yol açtığı düşünülmektedir (3).

İster nedensel ister sekonder olsun, enfeksiyon olumsuz yenidoğan sonuçlarıyla ve prematürite riski ile de ilişkilendirilmiştir. Serebral palsy, kronik akciğer hastalığı, intraventricüler kanama, neonatal sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) ve ölüm dahil olmak üzere nörolojik hasarların tamamı intraamniyotik enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (4). Fetüs üzerindeki etkileri ciddi boyutlarda olsa da, enfeksiyonun maternal etkileri de potansiyel olarak oldukça morbidir. Antepartum intraamniyotik enfeksiyonun maternal riskleri arasında sepsis, endometrit, doğum sonrası kanama ve nadir durumlarda yoğun bakım ünitesine yatış ve hatta ölüm yer almaktadır (5). Bu nedenle, hem maternal hem de fetal fayda için antibiyotikler uzun süredir PROM yönetiminin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir (3).

Antibiyotiklerin PROM'lu kadınların yönetiminde kritik bir rol oynamasına rağmen, tek bütünleyici unsur olmadıklarını da belirtmek önemlidir. Yaşayabilirlik sınırı ile 33 hafta + 6 gün arasında PROM ile başvuran kadınlara fetal akciğer olgunluğu için kortikosteroid verilmelidir (6). Bu bağlamda kortikosteroidlerin enfeksiyöz morbidite riskini olumsuz etkilemediğine inanılmaktadır. Yaşayabilirlik sınırı ile 32. hafta arasında membran rüptürü olan kadınlarda nöroproteksiyon için magnezyum kullanımı da önerilmektedir (3,6).

Mercer ve arkadaşları ile Kenyon ve arkadaşları tarafından önerilen PROM sonrası intravenöz ampisilin ve eritromisin protokolleri yaygın olarak kullanılmış ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzlarına dahil edilmiştir (7–9). Bununla birlikte, birçok çalışma, koryoamniyonit vakalarında plasental ve amniyotik membran kültürlerinden izole edilen bakterilerin yüksek ampisilin direnç oranına sahip olduğunu, oysa izole edilen gram-negatif bakterilerin çoğunun sefalosporinlere duyarlı olduğunu göstermiştir (10–13). Prospektif bir güncel kohort çalışması, üçüncü nesil sefalosporinlerin faydalı olabileceğini ve amoksisilin ile karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14). Bakterilerin zaman içinde mutasyona uğrayabileceği ve direnç geliştirebileceği göz önüne alındığında, antibiyotiklerin mantıklı bir şekilde uygulandığından emin olmak için farklı rejimlerin faydaları yeniden değerlendirilmelidir (15).

Daha önce yapılan çalışmalarda PROM olgularında uygulanan antibiyotik rejimlerinin sonuçlara etkisi çok sayıda çalışmada değerlendirilmiş olsa da, bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak, bu çalışmada Türkiye’de ideal antibiyotik rejiminin bulunabilmesi için, 24-34 haftalar arasında PROM tanısı alan olgulara uygulanan iki farklı antibiyotik rejiminin etkinliklerini karşılaştırılarak hangisinin üstün olduğunu belirlemek ve doğru rejimin bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

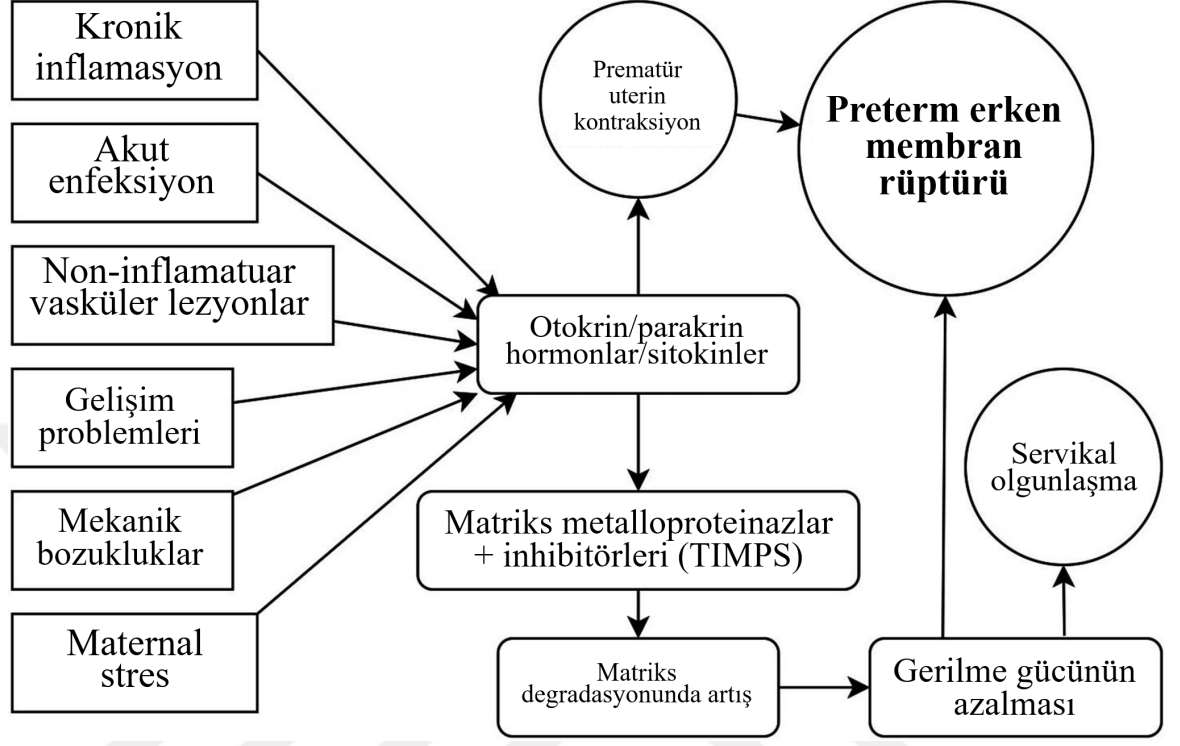
2.1. Preterm Erken Membran Ruptürü

Gravid intrauterin kavitenin iç tarafı, plasental membranlar veya amniyokoryonik membranlar olarak adlandırılan fetüsün membranları ile kaplıdır. Bu fetal dokular, maternal ve fetoplasental kompartmanlar olmak üzere iki kompartmanı birbirinden ayırır. Fetal membranlar, intraamniyotik boşluğun en derin tabakası olan amniyon ve plasental dokuyu oluşturmak için maternal desiduaya bağlanan koryondan oluşur. Kolajenden zengin bir hücre dışı matriks amniyon ve koryonu birbirine bağlar (16). Membranlar tipik olarak doğum eylemi sırasında, yani serviksin tam dilatasyonunda yırtılır. Preterm PROM, 37 haftalık gebelikten önce membranların yırtılması olarak tanımlanır. Doğum eylemi öncesi membran ruptürü genellikle göz ardı edilen önemli bir obstetrik sorundur ve tüm gebeliklerin yaklaşık %3-%4'ünde görülür. Tüm erken doğumların %40 ila %50'sine katkıda bulunur (17,18). Preeklampsi ve gestasyonel diyabet ile karşılaştırıldığında, PROM insidansı çok daha yüksektir. Preterm PROM, neonatal mortalite ve morbiditeye diğer tüm hastalık gruplarından daha fazla katkıda bulunur (16). Son otuz yılda doğum öncesi tedavideki önemli gelişmelere rağmen, PROM ve buna bağlı erken doğum oranları artmıştır (19).

2.2. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi, doğum eylemi öncesi membran ruptürünün değerlendirilmesinde temel dayanak noktası olmaya devam etmektedir. PROM'dan kaçınmanın en iyi yolu, bunlara neden olan risk faktörlerini tahmin etmek ve ortadan kaldırmaktır. PROM için risk faktörleri arasında önceki gebelikte erken doğum, sigara gibi bağımlılıklar, polihidramnios, üriner ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, kronik steroid kullanımı, ikiz gebelik, önceki gebelikte PROM, antepartum vajinal kanama, doğrudan abdominal travma, Ehler Danlos ve sistemik lupus eritematosus gibi kolajen vasküler bozukluklar, düşük bazal metabolizma hızı, anemi ve düşük sosyoekonomik durum yer almaktadır (20). Spesifik invaziv teknikler membranlara zarar vererek sızıntıya neden olabilir. Amniyosentez, koryonik örnekleme ve servikal serklaj preterm PROM'un nadir görülen nedenleridir (20). Preterm PROM'un tekrarlama oranı %16 ila %32 arasındadır ve daha önce zamanında

doğum yapmış kadınlarda bu oran %4 civarındadır (1,21,22). Erken membran rüptürünün risk faktörleri ve etiyopatogenezi Şekil 1’de özetlenmiştir (19).



Şekil 1. Erken membran rüptürünün risk faktörleri ve etiyopatogenezi (19)

Şekil açıklaması: TIMPS: Metalloproteinazların doku inhibitörleri; kronik enflamasyon, akut enfeksiyonlar, enflamatuvar olmayan vasküler lezyonlar, gelişim bozuklukları, mekanik bozukluklar ve maternal stres gibi faktörler hormonların ve sitokinlerin aktivasyonuna yol açarak matriks yıkımını artırır ve erken uterus kasılmalarına neden olarak sonuçta PROM’a yol açar (1,20–22).

2.3. Değerlendirme

PROM’dan şüphelenilen hastanın değerlendirilmesinde ilk adım tanının doğrulanmasıdır. Öykü alma ve fizik muayene tanının temelini oluşturur. Vajinadan aniden fişkıran ve giysilerini ıslatan sıvı öyküsü ile başvuran bir hamile kadın PROM veya preterm PROM şüphesini akla getirmelidir. Sıvı hasta tarafından berrak ya da soluk sarı olarak tanımlanır. Muayenenin ilk adımı steril spekulum muayenesidir. Tanı genellikle "sulu vajinal akıntı" şikayeti olan bir hastada steril spekulum muayenesi ile doğrulanır. Üç klinik belirtiyi saptamak kadın doğum uzmanının deneyimi ile

ilişkilidir. Bunlar 1) vajinal kubbede sıvı birikmesi veya servikal os'tan sıvı sızması; 2) nitrazin kağıdı testi: maviye dönerse, alkali sıvı (amniyotik sıvı) düşündürür; 3) Fern (eğrelti otu) testi: bir amniyotik sıvı örneği lam üzerinde sabitlenir ve mikroskop altında gözlemlenir. Amniyotik sıvı eğrelti otu benzeri bir desen olarak görünür (19).

Tanısal geçerlilik, maliyet ve teknik basitlik göz önüne alındığında, tüm bu klinik göstergelerin belirli sınırlamaları vardır (20). Günlük pratikte, PROM tanısı için yaygın olarak kullanılan test, nitrazin testi olarak adlandırılan servikovajinal sekresyonların alkali pH'sına dayanmaktadır. Bu test yüksek oranda yanlış pozitif sonuç vermesine rağmen, PROM tanısı koymada hala en yaygın kullanılan testtir. Eğrelti otu testinin de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme olasılığı yüksektir. Genellikle vajinanın arka forniksinden steril bir çubukla toplanan amniyotik sıvının kuruduktan sonra mikroskopik olarak kristalleşmesine dayanır. Yanlış negatifler çoğunlukla teknik hata veya kanla kontaminasyondan kaynaklanırken, yanlış pozitifler servikal mukus veya semen ve parmak izleriyle kontaminasyondan kaynaklanmaktadır. Eğrelti otu testinin doğum eylemi olmayan hastalarda bildirilen duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %51 ve %70, doğum eylemi olan hastalarda ise sırasıyla %98 ve %88'dir (21). Sadece PROM için geleneksel testler doğrulayıcı bir tanı vermediğinde boya testi gibi alternatif testler kullanılır. İndigo karmin, amniyotik boşluğa infüzyon için en yaygın kullanılan boyadır ve vajinadan mavi sıvı sızması tanı açısından doğrulayıcıdır (1). Boya testi, invaziv bir prosedür olduğu için kanama, spontan abortus, enfeksiyon ve sepsise yol açan plasental abrupsiyon gibi bazı riskleri de beraberinde getirmektedir (20). Birçok araştırmacı bunu tanı için altın standart olarak görse de, invaziv olmayan, kesin ve uygun fiyatlı başka bir teste hala acil ihtiyaç vardır (19).

Membran rüptürünü teşhis etmek için daha az yaygın olarak kullanılan bazı spesifik olmayan belirteç testleri fetal fibronektin, β -insan koryonik gonadotropini (22–26), alfa-fetoprotein (23,24,27) ve plasental alfa mikroglobulin 1'dir (28–31). Bununla birlikte, bu belirteçlerin membran rüptüründen çok desidual bozulmaya işaret ettiği ve bu nedenle çok değerli olmadığı gösterilmiştir (29,30). Koryoamniyonit, plasental abrupsiyona bağlı kanama ve fetal distres gibi komplikasyonları olan kadınlarda acil doğum indüksiyonu gereklidir (1). PROM tanısında güncel bir gelişme

amnisure testidir (28–31). Amnisure immunoassay basit, kullanımı kolay, hızlı ve non-invazivdir. Plasental alfa mikroglobulin 1, plasental kökenli bir glikoproteindir ve amniyotik sıvıda yaygın olarak bulunur; ancak anne kanındaki oranı yetersizdir. Bu test ile eser miktarda bile olsa tespit edilebilir. Bu proteinin servikovajinal sekresyonlardaki konsantrasyonu çok düşüktür ve membranlar sağlam olduğunda düzeyi daha da düşüktür. Amniyotik sıvıdaki yüksek plasental alfa mikroglobulin 1 konsantrasyonları sayesinde tanı için güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (20). Vajinal sıvıda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1) tespiti için kullanıma giren Actim PROM testi, PROM'un klinik tanısına ek olarak kullanılabilir basit bir testtir. Lamdaki tek çizgi testin amniyotik sıvı için negatif olduğunu, çift çizgi ise pozitif sonucu gösterir (32,33). Çalışmalara göre, Amnisure testinden daha hassas ve spesifik olduğu düşünülmektedir (34). Membranları sağlam olan gebeler, test sonucunun negatif olmasıyla esasen dışlanır (35). Bir hastanın testi negatif çıkarsa, enfeksiyonları dışlamak için C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayımı yapılması gerektiği öne sürülmüştür (36). Ancak bir dezavantajı, membran gerilmesi nedeniyle, membran rüptürü olmasa bile erken doğumu yaklaşan ve serviksi olgunlaşan hamile kadınların servikovajinal sekresyonlarında IGFBP-1 seviyelerinin yükselmesidir (37,38).

2.4. Yönetim

Güncel kılavuzlara göre, preterm (<34 hafta) ve geç preterm (34-36 hafta + 6 gün) PROM vakalarında herhangi bir kontrendikasyon yoksa beklenti yönetimi yapılır. Bu basamaklar hastanın kabul edilmesi, kortikosteroid kürü uygulanması, kısa süreli tokoliz, grup-B streptokok (GBS) taraması için rektovajinal sürüntü alınması ve GBS profilaksisine başlanmasından oluşur. Tarama negatif çıkarsa antibiyotikler kesilir. Gebelik yaşı 32 haftadan küçükse nöroproteksiyon için magnezyum sülfat uygulanır. 34-37 hafta + 6 gün arasındaki preterm PROM'lu olguların yönetimi, tokolitiklerin uygulanmaması ve endikasyon varsa doğum indüksiyonu yapılması dışında <34 hafta olguların yönetimi ile aynıdır (6).

Koryoamniyonit varlığını ekarte etmek için maternal vital bulguların izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu, ateş, taşikardi ve/veya uterus hassasiyetinin varlığı ile ortaya çıkan klinik bir tanıdır. Spekulum muayenesi de serviksten sızan iltihap

varlığını gösterirse tanıyı doğrulayabilir. Annenin izlenmesi ateş, rahim hassasiyeti ve rahim kasılmaları için yapılır. Fetal izleme günlük non-stres testi (NST) ve NST reaktif değilse biyofiziksel skor ile yapılır. Fetal büyümeyi izlemek için periyodik ultrasonografi (USG) yapılır. Amniyotik sıvı örneklemesinde görülen yüksek WBC sayısı, yüksek laktat dehidrogenaz ve düşük glikoz da tanıya işaret edebilir. Bu gibi durumlarda, fetüsün doğumuna hemen başlanır ve ardından geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanır (20). Preterm PROM ile komplike olan ve beklendiği gibi gerçekleştirilen çok sayıda gebelik belgelenmiştir. Genel olarak, yenidoğanların yarısından fazlası hayatta kalmaktadır. Pulmoner hipoplazi ve iskelet anomalilerinin her ikisi de nadir görülmektedir (39).

2.5. PROM Durumunda Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotikler, doğum eylemi öncesi membran rüptürü olan hastalar için tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir. Ancak antibiyotik tedavisi sırasında intrauterin enfeksiyonun doğal seyri hakkında çok az şey bilinmektedir (39). Çalışmalar, amniyosentez nedeniyle amniyotik sıvının bakteriyel kontaminasyonunun meydana gelebileceğini göstermiştir. Neonatal intraventriküler kanama, beyaz cevher hasarı, bronkopulmoner displazi, NEK ve sepsis gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar koryoamniyonitin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir; bu nedenle antibiyotiklerin rolü primer öneme sahiptir (40). Preterm PROM'da antibiyotik kullanımının etkinliğini değerlendirmek için iki büyük çalışma yürütülmüştür. Bunlar arasında Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD)-Maternal-Fetal Tıp Üniteleri (MFMU) çalışması ile ORACLE çalışması yer almaktadır (7,41). ORACLE çalışmasında eritromisin, amoksiklav veya eritromisin ile birlikte amoksiklav kullanılmıştır. Bulguları, doğuma kadar geçen sürenin gecikmesinde (<7 gün) anlamlı bir iyileşme olmaması bakımından farklılık göstermektedir. Primer sonuçta beklendiği gibi, bebek morbiditesi azalmamıştır (ölüm, kronik akciğer hastalığı ve ultrasonda merkezi sinir sistemi anomalisi). Ek oksijen ihtiyacında ve pozitif kan kültürlerinde azalma olmasına rağmen primer amaca ulaşamamıştır. Amoksiklav (amoksisilin + klavulanik asit) tek başına veya eritromisin ile birlikte uygulandığında NEK riski artmaktadır (42). NICHD çalışmasında intravenöz antibiyotikler kullanılarak başlangıçta agresif bir yaklaşım

benimsenmiştir. İntravenöz (IV) ampisilin (6 saatte bir 2 gram) ve eritromisin (6 saatte bir 250 miligram) 48 saatlik bir süre boyunca verilmiş, ardından 7 günlük bir antibiyotik rejimini tamamlamak için enterik kaplı eritromisin ile birlikte 5 günlük oral amoksisilin uygulaması yapılmıştır. Yedi günlük antibiyotik tedavisini tamamladıktan sonra, hastaların doğum yapmama olasılığı iki kat artmıştır. Artan gecikme, ilaçlar kesildikten sonra üç haftaya kadar devam etmiştir. Bu tedavi aynı zamanda neonatal morbidite ve mortalitenin yanı sıra amniyonit insidansında da azalma göstermiştir (1).

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gebeliği uzatır, anne ve yenidoğan enfeksiyonlarını azaltır ve gebelik yaşıyla ilişkili morbiditeyi düşürür. Çeşitli antibiyotik rejimlerinin faydalı olduğu gösterilmiş olsa da, hangisinin en iyisi olduğu belirsizdir. Halihazırda mevcut olan bilgilere göre, anne ve yenidoğan enfeksiyonlarını ve gebelik yaşına bağlı morbiditeyi azaltmak için 34 haftadan küçük preterm PROM'lu kadınların beklenti yönetimi sırasında intravenöz ampisilin ve eritromisin kombinasyonunu takiben oral amoksisilin ve eritromisin ile 7 günlük bir latent antibiyotik tedavisi önerilmektedir (6).

2.5.1. PROM'da Tedavi Edilen Bakteriler

PROM olgularında antibiyotiklerin nihai amacı maternal ve fetal enfeksiyonu önlemek ve böylece gebelik sürecini sağlıklı şekilde uzatmaktır. Tüm intraamniyotik enfeksiyon vakalarında ve özellikle PROM ortamındaki intraamniyotik enfeksiyon ortamında izole edilen yaygın bir patojen *Ureaplasma urealyticum*'dur (43,44). Diğer yaygın patojenler arasında *Mycoplasma hominis*, Streptokok ve Stafilokok türleri bulunmaktadır (43–45). Diğer çalışmalar, bu polimikrobiyal enfeksiyonlarda enterik gram-negatif floranın ve anaerobların da yaygın olduğunu belirtmiştir (45,46). Bu enfeksiyonların gerçek polimikrobiyal doğası göz önüne alındığında, antibiyotik seçimi bu geniş organizma yelpazesini özenle kapsamalıdır (3).

2.5.2. PROM'da Antibiyotik Kullanımının Temeli

PROM için antibiyotik kullanımının kanıta dayalı bir uygulama olduğu söylenebilir. Bu konuda yapılan bir Cochrane incelemesi mevcut makaleleri analiz etmiş ve antibiyotik kullanımıyla ilgili birden fazla olumlu sonuç bulmuştur. 1680

bebeği içeren 12 çalışma arasında PROM için antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanılmamasına kıyasla, yenidoğan enfeksiyonunda %33 azalma ile ilişkilendirilmiştir (47). Bu analizde, solunum sıkıntısı sendromu, NEK veya mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, kafa ultrasonu takibi yapılan 12 çalışmadaki 6289 bebeğin sonuçlarına göre, antibiyotik tedavisi ile hastane taburculuğunda beyin ultrasonlarında patoloji saptama sıklığında %19 azalma görülmüştür (47). Benzer şekilde, 225 bebeği içeren ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresini bildiren 3 çalışmada, antibiyotik alan annelerden doğan bebeklerde ortalama kalış süresi 5 gün daha kısa olmuştur (47). ORACLE çalışmasında 7 yıla kadar takip sonuçları rapor edilmiştir. 3171 çocuk arasında, antibiyotik alan annelerden doğan çocuklar ile plasebo alan kadınlardan doğan çocuklar arasında fonksiyonel durumlar açısından bir fark tespit edilmemiştir (47,48).

Cochrane incelemesi ayrıca maternal sonuçları da değerlendirmiştir. 11 çalışmadaki 1559 kadın arasında antibiyotik kullanımıyla birlikte daha düşük koryoamniyonit oranları görülmüştür (Rölatif risk [RR]: %66) (47). Sezaryen doğum oranlarında herhangi bir farklılık kaydedilmemiştir. Antibiyotik alan kadınların 48 saat ve 7 günlük doğum gecikme oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dahil edilen çalışmaların hiçbirinde maternal mortalite bildirilmemiştir (47).

Dolayısıyla, bu meta-analize dayanarak, PROM ortamında antibiyotik kullanımının anne ve yenidoğan için açık bir yararı olduğu söylenebilir (3).

2.5.3. PROM’da Önerilen Antibiyotikler

Enfeksiyon ve enflamasyonun PROM'un patogenezinde ve doğal seyrinde rol oynadığı şüphesi, klinisyenlerin 30 yılı aşkın bir süredir bu endikasyon için çeşitli antibiyotikler reçete etmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, daha fazla çalışma yapıldıkça, spesifik rejimler ve süreler de belirlenmiştir (3). Çalışmanın bu bölümünde PROM’da antibiyotik önerilerinin tarihsel gelişimi özetlenecektir.

1997 yılında Mercer ve arkadaşları tedavi önerilerini standart hale getiren dönüm noktası niteliğindeki çalışmalarını yayınlamıştır (7). Bu çok merkezli

randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 614 kadın 48 saat boyunca intravenöz ampisilin (her 6 saatte bir 2 g) ve eritromisin (her 8 saatte bir 250 mg), ardından 5 gün boyunca oral amoksisilin (her 8 saatte bir 250 mg) ve eritromisin (her 8 saatte bir 333 mg) ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada, solunum sıkıntısı, evre 2 veya 3 NEK, neonatal sepsis ve neonatal pnömoni gibi neonatal morbidite ve mortalite sonuçları antibiyotik grubunda daha az görülmüştür. Bu çalışmanın belki de en önemli bulgusu, antibiyotik alan Grup Beta Streptokok (GBS) negatif kadınlar arasında görülen önemli düzeyde gebelik süresinin uzamasıydı. Ortanca uzama süresi plasebo grubunda sadece 2,9 gün iken bu grupta 6,1 gün olmuştur. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunun rüptürden 2 gün, 7 gün, 14 gün ve 21 gün sonra gebeliğinin devam etme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Mercer ve arkadaşları ve birçok klinisyen PROM sonrası spesifik antibiyotik kullanımını "latans antibiyotikleri" olarak adlandırmaktadır (3,7) Bu çalışmanın geri kalanında biz de bu ifadeyi kullanacağız.

Bu çalışmaya dayanarak, ampisilin ve eritromisin rejimi PROM'lu kadınların tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir. O zamandan beri, alternatif rejimleri karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesinde çoklu rejimler arasında alt grup karşılaştırmaları yapılmış, maternal morbiditeler veya kümülatif neonatal morbiditeler açısından fark bulunmamış, ancak beta laktamaz inhibitörü antibiyotiklerin artmış NEK oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (RR: 4,72) (47). Kenyon ve arkadaşları PROM'lu 2415 kadını eritromisin ile ko-amoksiklav (amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu) tedavisi gruplarına randomize etmiştir (41). Her ne kadar 48 saat içinde doğum koamoksiklav grubunda daha düşük olsa da, NEK oranları plaseboya kıyasla tek başına koamoksiklav alan kadınlarda 4 kat ve herhangi bir koamoksiklav alan kadınlarda koamoksiklav almayanlara kıyasla 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur (41). Bu bulgulara dayanarak, araştırmacılar PROM sonrası doğumu geciktirme için koamoksiklav kullanılmasını önermemektedir (7).

Tedavi süresi, çalışmalar arasında oldukça değişken olan bir diğer konudur. Mercer ve arkadaşlarının (7) 1997'deki çalışmasından önce, randomize çalışmalarda antibiyotiklerin rüptürden doğuma kadar devam etmesi sıklıkla tercih ediliyordu (49–

53); ancak diğerk bazı çalışmalarda tedavi sũresini 1 gũn (54), 3 gũn (55), 7 gũn olarak belirleyen tedavi rejimleri de vardı (56,57). Kenyon ve arkadaşları çalışmasında eritromisin ile ko-amoksiklavın 10 gũne kadar kullanımını veya doğuma kadar kullanımını karşılaştırmıştır (41). Ayrıca iki farklı çalışmada 3 ve 7 gũnlũk tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. Lewis ve arkadaşları 84 kadını 3 veya 7 gũnlũk ampisilin-sulbaktam tedavisi gruplarına randomize etmiş ve doğumun gecikme sũresinde herhangi bir fark bulamamıştır (58). Benzer şekilde, Segel ve arkadaşları 48 kadını 3 veya 7 gũnlũk ampisilin tedavisi gruplarına randomize etmiş ve yine doğumun gecikme sũresinde bir fark gũrmemiřtir (59). Cochrane incelemesinde bu veriler genel olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar farklılık gũstermemiřtir (7). ACOG'un gũncel nerisi 7 gũnlũk antibiyotik tedavisidir (3,7).

Orijinal alışmalar eritromisin ile yapılmış olsa da, bu ilaç olumsuz bazı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. En sık gũrũlen yan etkiler gastrointestinal sistem, özellikle de bulantı, kusma ve ishaldir. Buna karşılık, azitromisin aynı aile içinde yer almakla birlikte çok daha iyi tolere edilebilen bir yan etki profiline sahiptir (3). Pierson ve arkadaşları eritromisin alan 75 ve azitromisin alan 93 kadın arasındaki latans farklılıklarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve latans, intraamniyotik enfeksiyon veya neonatal sepsis açısından bir fark olmadığını gũstermiřtir (60). Daha gũncel bir başka retrospektif kohortta eritromisin alan 132 kadın ile azitromisin alan 243 kadın karşılaştırılmış ve yine doğumun gecikme sũresi, maternal veya neonatal sonuçlar açısından bir fark gũrũlmemiřtir (61). Yakın zamanda yapılan bir maliyet analizi, azitromisinin eritromisine kıyasla maliyet tasarrufu sağladığını gũstermiřtir (3). şu anda ACOG eritromisin kullanımını önermektedir, ancak birçok merkezin azitromisini makul bir alternatif olarak kullandığını kabul etmektedir (6). ACOG'un antibiyotik seçimi, dozu ve sũresine ilişkin gũncel nerileri Tablo 1'de yer almaktadır (3).

Tablo 1. Penisilin alerji durumuna göre antibiyotik seçimi, dozu ve sıklığı (3)

Penisiline alerji	Antibiyotik önerileri
Yok	Ampisilin 2g IV her 6 saatte bir 48 saat, daha sonra amoksisilin 250 mg PO 8 saatte bir 5 gün VE eritromisin 250 mg IV her 6 saatte bir 48 saat, Sonra eritromisin* 333 mg PO her 8 saatte bir 5 gün
Orta düzeyde	Sefazolin 1g IV 48 saat boyunca her 8 saatte bir, ardından sefalekssin 500 mg PO 5 gün boyunca her 6 saatte bir Eritromisin 250 mg IV her 6 saatte bir 48 saat, Sonra eritromisin* 333 mg PO her 8 saatte bir 5 gün
Ciddi alerji	Klindamisin 900 mg IV her 8 saatte bir VE gentamisin 5 mg/kg gerçek vücut ağırlığı IV 48 saat boyunca günlük, daha sonra klindamisin 300 mg PO her 8 saatte bir 5 gün boyunca Eritromisin 250 mg IV her 6 saatte bir 48 saat, Sonra eritromisin* 333 mg PO her 8 saatte bir 5 gün

*Azitromisin kabul edilebilir bir alternatiftir.

2.5.4. Gestasyonel Yaş Varyasyonları

Yaşayabilirlikten sonra ancak 34 hafta 0 günden önce PROM'u olan kadınlar için ACOG şu anda daha iyi bir gecikme süresi için antibiyotik kullanımını önermektedir (6). “Yaşayabilirlik” sağlık kurumuna göre değişken bir şekilde tanımlandığından, araştırmacılar gebelik yaşının alt sınırını belirtmek yerine bu terimi kullanmayı tercih etmişlerdir. Ancak ACOG'un en son kılavuzunda 24/0 terimini kullandığı görülmektedir (62). Yenidoğan resüsitasyonunun bu gebelik yaşından önce

sunulduğu merkezlerde, bu haftadan önce membran rüptürü durumunda latent antibiyotik başlanması makul bir seçenektir (3).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 34. haftadan sonra meydana gelen PROM olgularında antibiyotik kullanımının neonatal sonuçlar üzerine etkisinin net olmadığı belirtilmiştir (63,64). Bu nedenle, ACOG şu anda 34 haftadan sonra PROM olgularında latent antibiyotik kullanımını önermemektedir (6).

Yaşam beklentisi olmayan haftalarda gerçekleşen PROM olgularında gebelik süresini uzatmak için antibiyotik kullanımı net değildir (3).

2.5.5. Özel Durumlarda Antibiyotik Kullanımı

2.5.5.1. Çoğul gebelikler

Çoğul gebeliklerde PROM, tekil gebeliklere göre daha sık görülür ve retrospektif veriler doğumu geciktirme süresinin çoğul gebeliklerde daha kısa olma eğiliminde olduğunu göstermektedir (65,66). İkizlerde veya daha fazla sayıda olan çoğul gebeliklerde gebelik gecikmesi için antibiyotik kullanımına özel bir çalışma yapılmamıştır. İkiz gebelikler, özellikle Mercer ve arkadaşları ile Kenyon ve arkadaşları olmak üzere orijinal çalışmaların çoğuna dahil edilmiştir (7,47). Bu nedenle, çoğu klinisyen PROM'lu çoğul gebelikleri latent antibiyotikler açısından tekil gebeliklere benzer şekilde yönetmektedir (3).

Bu durum, tekil gebeliklere kıyasla daha yaygın olan yaşam beklentisi öncesinde gerçekleşen PROM'lu çoğul gebelikler için de geçerlidir. Retrospektif bir çalışma, özellikle previabl PROM'lu 30 ikiz gebelikte latent antibiyotiklerin etkisini incelemiştir (67). Bu çalışma, medyan gecikme süresinde veya maternal ya da neonatal sonuçlarda bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, bunun küçük, tek merkezli bir çalışma olduğu göz önüne alındığında, çoğul gebeliklerde previabl PROM geliştiğinde, her vakayı ayrı olarak ele alıp, kapsamlı danışmanlık, ortak karar verme ve ihtiyatlı olmak önemlidir (6,68,69).

2.5.5.2. Grup beta streptokok negatif olduğu bilinen PROM olguları

PROM ile başvuran ve GBS durumu bilinmeyen kadınlar için GBS testi yapılmalı ve ampisilin ile tedavi edilmelidir. Önerilen 7 günlük kürün bitiminden önce GBS kültürü negatif çıkarsa antibiyotik kürünü tamamlamak mantıklı bir seçenektir. Olgunun gebeliği devam ediyorsa her 5 haftada bir tekrar test yapılmalıdır (70).

Son 5 hafta içinde GBS kültürü pozitif olan veya GBS için idrar kültürü pozitif olan kadınlar da ampisilin ile tedavi edilmelidir. Bu vakalarda tekrar test yapılmasına gerek yoktur (3).

Nadir durumlarda, PROM ile başvuran kadınlar birkaç hafta önce erken doğum veya başka bir nedenle GBS testi yaptırmış olabilir. Kültürün negatif olduğu ve hastanın daha sonra PROM ile başvurduğu durumlarda, uygun hareket tarzı konusunda herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Mercer ve arkadaşları çalışmasında GBS negatif olgu grubunda görülen faydaya ek olarak düşük maliyet ve düşük risk profili göz önüne alındığında, çoğu klinisyen yine de doğumu geciktirme rejimine ampisilin ve amoksisilini dahil etmektedir (7).

Kadınların yaklaşık %50'si rüptürden sonraki 7 gün içinde doğum yapmaktadır (7). Bu kadınların çoğu doğum başladığında latent antibiyotik kullanmaktadır. Bu durumlarda, GBS bilinmeyen ve GBS pozitif olan kadınlar için GBS profilaksisi devam etmelidir. Belirli bir kılavuz olmamasına rağmen, makrolide de devam etmek mantıklı bir seçenektir. Hasta doğum yaptıktan sonra, postpartum antibiyotik kullanımı için başka bir obstetrik endikasyon yoksa tüm antibiyotikler kesilebilir. Koryoamniyonit için değerlendirme yapılmalı ve uygunsa tedavi genişletilmelidir (3).

Klinisyenler preterm PROM ortamında onlarca yıldır antibiyotik kullanıyor olsalar da, en uygun rejim hala bulunamamıştır ve muhtemelen seçenekler gelişmeye devam edecektir. Şu anda önerilen rejim, ilk 2 günü intravenöz ve son 5 günü oral olmak üzere 7 günlük ampisilin ve eritromisin kürünü içermektedir. Mevcut verilere dayanarak, azitromisinin eklenmesinin maternal veya neonatal sonuçları etkilemediği ve daha iyi bir yan etki profiline sahip olduğu görülmektedir. Bu rejim, hem tekil hem de çoğul gebeliklerde 34. haftaya kadar görülen preterm PROM olguları için

kullanılmaktadır. Meta-analizler, bu endikasyon için antibiyotiklerin daha düşük maternal ve fetal enfeksiyon oranları ve daha uzun doğum gecikmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, 34. gebelik haftasına kadar preterm PROM'lu tüm kadınlar için latent antibiyotikler önerilmektedir (7).

2.6. PROM Yönetiminde Kortikosteroidlerin Önemi

Ppreterm doğum durumunda membranları sağlam olan bir kadına kortikosteroidler verilirse, bu uygulama solunum sıkıntısı sendromu, intraventricüler kanama ve NEK oluşumunu azaltır (20). Kortikosteroidlerin buna benzer bir faydası da, gebelik yaşları 24 ila 34 hafta arasında olan preterm PROM olgularında da görülebilir. Eğer 34 haftadan sonra kullanılırsa, fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur. Gebeliğin 24-34. haftaları arasında preterm PROM'u olan tüm hastalarda, akciğer matürasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid uygulaması düşünülmelidir. Kortikosteroid etkilerinin yenidoğan morbiditesinde bir değişiklik meydana getirmesi için doğumun gecikme süresinin çok kısa olduğu varsayılmıştır; ancak bu hipotezi destekleyen bir kanıt yoktur. Bunun yerine, preterm PROM hastalarının çoğunun 48 saatlik bir süre boyunca gebeliğe devam edeceği ve dolayısıyla kortikosteroid tedavisinin onlara fayda sağlayacağı öne sürülmüştür. Gebelik yaşı 34 haftanın altında olan preterm PROM'lu kadınlar, sonraki 7 gün içinde erken doğum riski altındadır ve son prenatal kortikosteroid tedavisi 14 günden daha uzun bir süre önce yapılmış olanlar tek bir kortikosteroid kürü için uygun olabilir. Bununla birlikte, bir kurtarma kürü almak için doğum geciktirilmemelidir (6). Steroid kullanımının enfeksiyon oluşumunda artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar bu konuyu desteklememektedir ve bu nedenle kortikosteroid uygulaması ile enfeksiyonun artması veya azalması arasında bir bağlantı olduğu söylenemez (1).

2.7. Doğum İndüksiyonu

Term PROM vakalarında mortalite ve morbidite risklerini önlemek için erken doğum indüksiyonu önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan intravenöz ajan oksitosindir. Oksitosinin bir diğer alternatifi, kullanımı daha kolay olan ve IV yerine çeşitli yollarla uygulanabilen misoprostoldür (71). Membran rüptürü 37 hafta veya üzerinde gerçekleşirse, doğum indüksiyonu yapılır. Sezaryen doğum, postpartum

endometrit olasılığının artmasıyla ilişkili olduğundan, tercih edilen doğum şekli vajinaldır. Preterm PROM 34 ila 36 hafta + 6 gün arasında ortaya çıkarsa, koryoamniyonit, fetal distres veya kordon prolapsusu olasılığı yüksekse doğum indüksiyonu yapılır. Koryoamniyonit durumunda beklenti yönetimi, kortikosteroidler veya tokolitiklerin rolü yoktur (6).

2.8. Tokolitikler

Tokoliz uygulamasının yenidoğan için faydalı olduğuna dair bir kanıt yoktur (72). Bir çalışmada profilaktik tokolizin doğuma kadar geçen süreyi geçici olarak uzattığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada magnezyum sülfat verildiğinde gecikme süresi azalmıştır (73). Sonuç olarak ise, daha önce yapılan çalışmalarda tokolitik ilaçlar latent antibiyotikler ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde yeterince çalışılmamıştır. Bununla birlikte, gebeliğin daha uzun sürmesine neden olabilirler ve anne veya yenidoğan için herhangi bir avantaj göstermeden koryoamniyonit riskini artırabilirler (6). Kortikosteroidler ve antibiyotiklerden farklı olarak, tokoliz yalnızca hamile bir kadının yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) bulunan üçüncü basamak bir bakım merkezine nakledilmesi gibi kanıtlanmış bir klinik avantaj olduğunda kullanılmalıdır. Mevcut kanıtlara göre, beklenen erken prematüre doğumdan önce verilen magnezyum sülfat, bebeklerde serebral palsy olasılığını azaltmaktadır (74,75). Fetal nöroproteksiyon için magnezyum sülfat kullanmayı tercih eden hekimler, uygunluk, tedavi rejimleri, eş zamanlı tokoliz ve sürveyans için kesin protokoller belirlemelidir (76). Bu çalışmalarda 12-24 saatlik maruziyet için bir 2 gramlık idame dozuyla birlikte 4 veya 6 gramlık bolus kullanılmıştır. Preterm çocuklarda koryoamniyonit klinik tablosunda prenatal magnezyum sülfat tedavisinin beklendiği gibi nöroproteksiyon sağlayamadığını belirtmek önemlidir (77). Bazı kadın doğum uzmanları, steroid enjekte etmek ve fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için zaman tanımak amacıyla 48 saat süreyle tokoliz uygulanmasını savunmuş ve uygulamaya devam etmiştir. Bu tedavinin etkinliğini destekleyen kesin bir kanıt yoktur ve hasta tokolitik kullanmadan önce olası riskler ve yan etkiler konusunda iyi bilgilendirilmelidir (19).

2.9. Tahmin ve Önleme

Preterm doğum ve membran rüptürü erken doğuma katkıda bulunan başlıca faktörler olmaya devam etmektedir. En iyi yenidoğan sonuçlarını elde etmek için, membranların yırtılması ile doğum arasındaki süre çok önemlidir. Doğumun gecikme süresini tahmin etmek obstetrik uygulamalarda hala bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bazı çalışmalar, servikal uzunluğu $\leq 2,5$ cm olan kadınların, servikal uzunluğu $>2,5$ cm olan kadınlara kıyasla daha düşük bir doğum gecikme süresine sahip olduğunu ortaya koymuştur (78). Dolayısıyla, kısa servikal uzunluk, preterm PROM'un neden olduğu erken doğum öyküsü ve pozitif fetal fibronektin taraması preterm PROM'u öngörebilen faktörlerdir. Daha önce erken doğum yapmış olan kadınlara, kısa gebelik aralıklarının, özellikle de altı aydan kısa olanların olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabileceği bildirilmelidir (79). Tekil gebeliği olan ve daha önce erken doğum öyküsü bulunan kadınlara, tekrarlayan spontan erken doğum riskini azaltmak için 16-20. haftadan 36. haftaya kadar progesteron takviyesi verilmelidir. Bu kadınlar için 16 ila 24. haftalar arasında servikal uzunluk değerlendirmesi de yapılmalı ve servikal uzunluğu $\leq 2,5$ cm olanlara 24. haftadan önce servikal serklaj uygulanmalıdır. Önlemede yatak istirahati, besin takviyesi veya ampirik antibiyotiklerin rolü yoktur (6).

Sonuç olarak doğum öncesi membran rüptürü, gebe kadınlarda perinatal mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. Tüm erken doğumların neredeyse %40-50'si PROM ile bağlantılıdır ve prognoz gebelik yaşına ve doğum şekline bağlıdır. Başarılı bir hamilelik için PROM'un zamanında ve kesin olarak teşhis edilmesi şarttır. Nitrazin kağıt testleri, ferning ve amniyo boya testleri gibi geleneksel ve eski klinik testlerin yerini, nispeten daha yeni ve daha güvenilir olan AmniSure ve Actim testleri almaktadır. Tanı doğrulandıktan sonra seçenekler arasında hastaneye yatış, enfeksiyon varlığını ekarte etmek için amniyotik sıvı örnekleme, beklenti yönetimi, antenatal kortikosteroidler ve yalnızca endike ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve arzu edilen gebelik yaşına ulaşıldığında doğum yer almaktadır. Primer amaç, perinatal sonucu iyileştirmek ve yenidoğan morbidite ve mortalitesini azaltmaktır. Bu ancak klinisyenler PROM'un değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda net bir anlayış geliştirse başarılabilir (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Randomize kontrollü tipte olan bu prospektif çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri Kliniği'nde 1 Ocak 2023 – 31 Temmuz 2023 tarihleri arasında PROM tanısıyla antibiyotik başlanan olgular dâhil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni

Çalışmamızın Van YYÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri Kliniği'ne gebelik haftası 22-34 haftalar arasında PROM nedeniyle başvuran toplam 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterleri:

- 18-35 yaş arası PROM tanısı alan,
- Son adet tarihine veya ilk trimester ultrasonografi (USG) kayıtlarına göre 22-34 haftalar arasında olan,
- Ek hastalığı olmayan
- Tekiz gebelikler

Dışlama kriterleri:

- Kronik hastalık öyküsü,
- Çoğul gebelik,
- Koryoamniyonit,
- Plasenta dekolmanı,
- Kord prolapsusu,
- Diğer maternal ve fetal hastalıklar (preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, intrauterin gelişme geriliği vs),
- Bozulmuş anne ve fetal iyilik testleri olan hastalar

3.3. Çalışma Prosedürü

Hastalara anamnez, obstetrik ultrasonografi, spekulum muayenesi, amniosure testi yapılarak PROM tanısı konulduktan sonra, durumları hakkında bilgilendirilip, taşıdıkları riskler anlatılmıştır.

Olguların gruplara randomizasyonunda madeni 1 TL ile yazı tura atma yöntemi kullanılmıştır. Her hasta için ayrı ayrı yazı tura atılarak uygulanacak tedavi seçeneğinden hangisine dahil edileceğine karar verilmiş ve olgular grup 1 (yazı) ve grup 2 (tura) olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Grup 1:

- İlk 48 saat sulbaktam + ampisilin 4*2 gr intravenöz (IV),
- 3. gün 1 gr azitromisin ve amoksisilin 500 mg tb 3*1 oral
- 4-7. günler amoksisilin 500 mg tb 3*1 oral tedavisini kabul edenler

Grup 2:

- İlk 48 saat seftriakson 1*1 gr IV + klaritromisin 500 mg 2*1 oral,
- 3. günden itibaren klaritromisin 500 mg 2*1 oral + amoksisilin 500 mg 3*1 oral kullanmayı kabul edenler.

Örneklem büyüklüğü IBM SamplePower yazılımı (sürüm 3.0; IBM Corporation, Armonk, NY) kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma grupları arasındaki gecikme süresinde ≥ 2 günlük bir fark, maternal Celestone uygulamasının tamamlanmasına olanak sağladığı için anlamlı kabul edilmiştir (80). Bağımsız örneklem *t* testine göre (2 taraflı hipotez ve %5 anlamlılık) çalışma gücünün %80 olabilmesi için her grupta 50 katılımcının yer alması gerektiği hesaplanmıştır. Her iki grupta 50'şer olguya ulaştığında, o gruba yeni olgu dahil edilmemiştir.

3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Araştırmacılar tarafından ilgili literatürün incelenmesiyle sonuçlar açısından etkili olabilecek parametreler belirlenmiştir. Bu parametrelerin sorgulandığı bir veri toplama formu oluşturulmuş ve bütün olgulardan bu bilgiler toplanmıştır.

Hastaların tedaviye yanıtları maternal kanda bakılan C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerlerine göre belirlenip, antibiyoterapinin intraamniyotik enfeksiyona etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca doğum haftası, latent süresi, doğum şekli, yenidoğanın 1.ve 5. dk APGAR skoru, yenidoğandan 8.saatte alınan kanda CRP, prokalsitonin ve kan kültürü, aynı zamanda yenidoğanın doğum sonrası prognozu (yoğun bakıma yatış olup olmadığı, entübe edilip edilmediği, sepsis olup olmadığı) hakkında veriler toplanıp kayıt altına alınmıştır. Elde edilen tüm veriler excel programında hazırlanan veri setine girilmiş ve sonrasında SPSS programına aktarılarak ilgili analizler gerçekleştirilmiştir.

3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Van YYÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır. Hastaların çalışmaya katıldıkları ve kullanılan bilgileri için gönüllü olduklarına dair onamları imza ile alınmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 26.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenlerin özetlenmesinde sayı ve yüzde değerleri sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson ki-kare ve Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırmasında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, normal dağılım varsayımı karşılandığında ise bağımsız örneklem (student's) *t* testi kullanılmıştır. Verilerin görselleştirilmesinde kutu çizgi grafiği kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, *p* değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde PROM nedeniyle takipli 100 olgunun dahil edildiği bu çalışmada olguların yaş ortalaması $28,00 \pm 4,56$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $32,94 \pm 2,82$ haftaydı.

Tablo 2. Olguların yaş, antropometrik ve obstetrik özellikleri

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	$28,00 \pm 4,56$	28 (20 - 35)
Vücut ağırlığı (kg)	$75,93 \pm 8,41$	76 (60 - 95)
Boy uzunluğu (cm)	$166,53 \pm 5,34$	166 (155 - 180)
BKİ (kg/m^2)	$27,35 \pm 2,49$	27,04 (21,22 - 33,06)
Gravide	$3,14 \pm 1,60$	3 (1 - 7)
Parite	$1,65 \pm 1,43$	1 (0 - 6)
Abortus	$0,51 \pm 0,86$	0 (0 - 4)
Gebelik haftası	$32,94 \pm 2,82$	32,76 (2- 7)

Olguların %24'ü daha önce doğum yapmamıştı. Fizik muayenede olguların %3'ünde kötü kokulu akıntı, %4'ünde fundal hassasiyet ve %5'inde yüksek ateş saptandı.

Tablo 3. Olguların önceki doğum şekli ve fizik muayene bulguları

Değişkenler	n	%
Önceki doğum şekli		
Doğum yapmamış	24	24,0
NSVD	39	39,0
C/S	37	37,0
Kötü kokulu akıntı		
Var	3	3,0
Yok	97	97,0
Fundal hassasiyet		
Var	4	4,0
Yok	96	96,0
Ateş yüksekliği		
Var	5	5,0
Yok	95	95,0

*Ateş için kriter 39 derece ve üstü olan hastalar

Olguların tanıda AFI değeri $8,20 \pm 4,47$ iken, doğum öncesinde $5,73 \pm 3,73$ olarak kaydedildi.

Tablo 4. Olguların USG ve laboratuvar sonuçları

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
AFI (cm)	$8,20 \pm 4,47$	8 (1 - 18)
Doğum öncesi AFI (cm)	$5,73 \pm 3,73$	5 (1 - 14)
Lökosit (x1000/mcL)		
Antibiyotik öncesi	$12,95 \pm 2,87$	13,1 (7,6 - 20)
Antibiyotik sonrası	$10,07 \pm 1,63$	10,05 (6,9 - 15,8)
Doğum öncesi	$9,78 \pm 1,58$	9,55 (7 - 15,9)
Hemoglobin (g/dL)		
Antibiyotik öncesi	$12,32 \pm 1,80$	12,45 (8,9 - 15,8)
Antibiyotik sonrası	$12,25 \pm 1,69$	12,3 (9,5 - 15,6)
Doğum öncesi	$12,24 \pm 1,67$	12,1 (9,6 - 15,5)
CRP (mg/L)		
Antibiyotik öncesi	$9,47 \pm 5,57$	8 (2 - 32)
Antibiyotik sonrası	$4,13 \pm 2,13$	4 (2 - 11)
Doğum öncesi	$3,35 \pm 1,70$	3 (2 - 10)
Prokalsitonin (μ g/L)		
Antibiyotik öncesi	$0,38 \pm 0,29$	0,3 (0,01 - 1,6)
Antibiyotik sonrası	$0,13 \pm 0,13$	0,1 (0 - 0,8)

Olguların ortalama doğum haftası $34,26 \pm 3,44$ haftaydı ve latent süresi ortalaması $9,22 \pm 2,03$ gündü.

Tablo 5. Olguların doğum haftası, doğuma kadar geçen süre, postpartum yenidoğan APGAR skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
Doğum haftası	$34,26 \pm 3,44$	34,71 (25,29 - 39,14)
Latent süresi (gün)	$9,22 \pm 2,03$	9,14 (0 - 13,14)
Yenidoğan sonuçları		
1.dk APGAR	$5,79 \pm 1,71$	6 (3 - 8)
5.dk APGAR	$7,83 \pm 1,02$	8 (6 - 9)
1.gün CRP (mg/L)	$4,02 \pm 1,73$	4 (2 - 8)
1.gün prokalsitonin (μ g/L)	$0,16 \pm 0,13$	0,1 (0,01 - 0,6)

Olguların %39'u NSVD, %61'i C/S ile doğum yaptı. Yenidoğanların %43'ünde YYBÜ ihtiyacı, %41'inde solunum desteği ihtiyacı oldu ve %4'ünde yenidoğan sepsisi gelişti. Annelerde postpartum dönemde sepsis ya da ek patoloji saptanmadı.

Tablo 6. Olguların doğum şekli ve postpartum dönemde yenidoğan ve maternal klinik sonuçlar

Değişkenler	n	%
Doğum Şekli		
NSVD	39	39,0
C/S	61	61,0
YYBÜ yatışı		
Yok	57	57,0
Var	43	43,0
Yenidoğan solunum desteği (CPAP/entübasyon)		
Yok	59	59,0
Var	41	41,0
Yenidoğan sepsis		
Yok	96	96,0
Var	4	4,0
Postpartum annede sepsis		
Yok	100	100,0
Postpartum annede ek durum		
Yok	100	100,0

4.2. Antibiyoterapi Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2'nin vücut ağırlığı ve BKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,05$).

Tablo 7. Gruplara göre olguların yaş, antropometrik ve obstetrik özellikleri

Değişkenler	Antibiyoterapi grubu		<i>p</i>
	Grup 1	Grup 2	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
Yaş (yıl)	28,18 ± 4,68 (28)	27,82 ± 4,48 (28)	0,695*
Vücut ağırlığı (kg)	73,80 ± 8,22 (73,5)	78,06 ± 8,13 (78,5)	0,011*
Boy uzunluğu (cm)	166,52 ± 5,69 (166)	166,54 ± 5,04 (166,5)	0,985*
BKİ (kg/m ²)	26,59 ± 2,44 (26,63)	28,11 ± 2,31 (27,53)	0,002*
Gravide	3,28 ± 1,69 (3)	3,00 ± 1,50 (3)	0,432
Parite	1,70 ± 1,47 (1)	1,60 ± 1,40 (1)	0,769
Abortus	0,60 ± 0,90 (0)	0,42 ± 0,81 (0)	0,217
Gebelik haftası	33,12 ± 2,75 (33,19)	32,77 ± 2,92 (32,85)	0,677*

*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student's) *t* testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında olguların önceki doğum şekli ve fizik muayene bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8. Gruplara göre olguların önceki doğum şekli ve fizik muayene bulguları

Değişkenler	Antibiyoterapi grubu				p
	Grup 1		Grup 2		
	n	%	n	%	
Önceki doğum şekli					
Doğum yapmamış	13	26,0	11	22,0	0,809
NSVD	18	36,0	21	42,0	
C/S	19	38,0	18	36,0	
Kötü kokulu akıntı					
Var	1	2,0	2	4,0	1,0*
Yok	49	98,0	48	96,0	
Fundal hassasiyet					
Var	2	4,0	2	4,0	1,0*
Yok	48	96,0	48	96,0	
Ateş yüksekliği					
Var	2	4,0	3	6,0	1,0*
Yok	48	96,0	47	94,0	

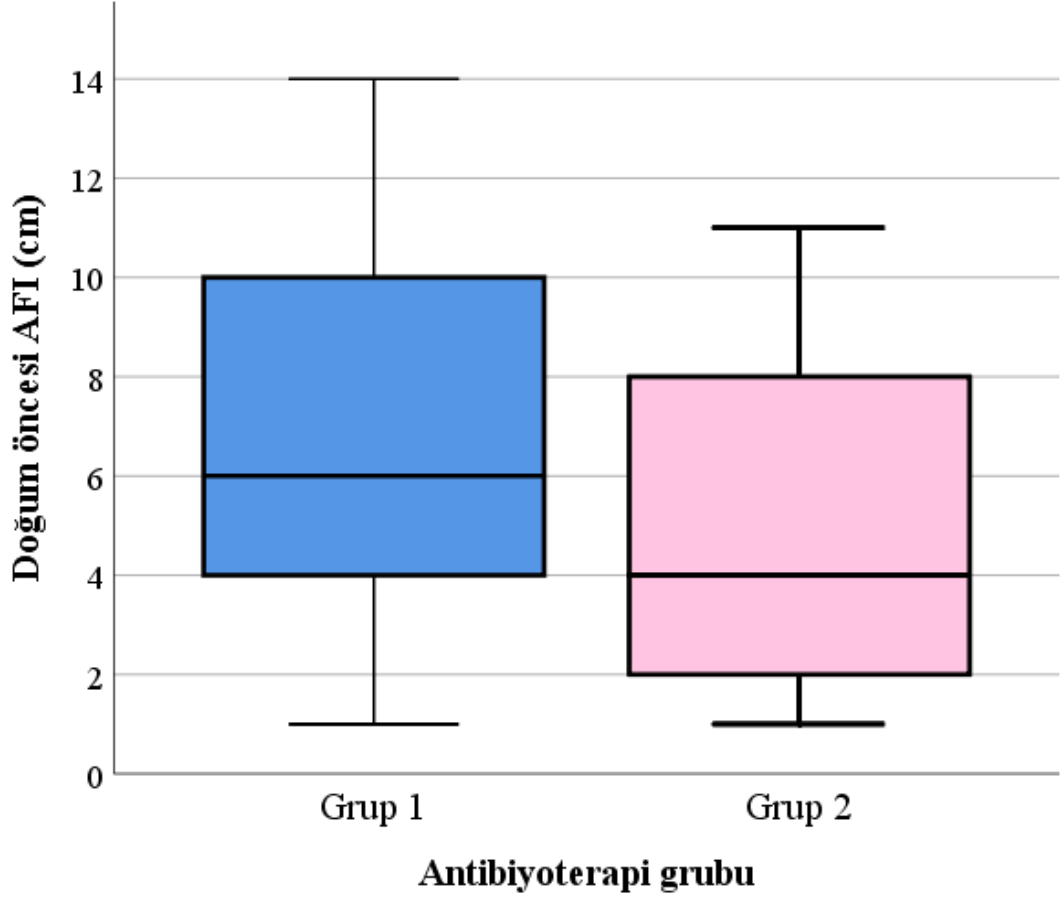
*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında tanı anında ölçülen AFI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, doğum öncesinde kaydedilen AFI değeri grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p = 0,012$)

Tablo 9. Gruplara göre olguların USG ve laboratuvar sonuçları

Değişkenler	Antibiyoterapi grubu		<i>p</i>
	Grup 1	Grup 2	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
AFI (cm)	8,82 ± 4,41 (8,5)	7,58 ± 4,5 (7)	0,167*
Doğum öncesi AFI (cm)	6,70 ± 3,91 (6)	4,76 ± 3,29 (4)	0,012
Lökosit (x1000/mcL)			
Antibiyotik öncesi	13,02 ± 3,25 (13,1)	12,87 ± 2,48 (13,05)	0,806*
Antibiyotik sonrası	9,96 ± 1,93 (9,85)	10,19 ± 1,28 (10,15)	0,255
Doğum öncesi	9,77 ± 1,83 (9,4)	9,79 ± 1,29 (9,6)	0,940*
Hemoglobin (g/dL)			
Antibiyotik öncesi	12,31 ± 1,78 (12,45)	12,33 ± 1,84 (12,3)	0,965*
Antibiyotik sonrası	12,29 ± 1,67 (12,35)	12,21 ± 1,72 (12,1)	0,814*
Doğum öncesi	12,28 ± 1,64 (12,1)	12,20 ± 1,72 (12,1)	0,817*
CRP (mg/L)			
Antibiyotik öncesi	9,60 ± 6,01 (8,5)	9,34 ± 5,15 (8)	0,997
Antibiyotik sonrası	4,08 ± 2,13 (4)	4,18 ± 2,14 (4)	0,841
Doğum öncesi	3,42 ± 1,73 (3)	3,28 ± 1,68 (3)	0,576
Prokalsitonin (µg/L)			
Antibiyotik öncesi	0,46 ± 0,36 (0,4)	0,30 ± 0,16 (0,3)	0,111
Antibiyotik sonrası	0,14 ± 0,17 (0,1)	0,11 ± 0,09 (0,1)	0,544

*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student's) *t* testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 2. Gruplar arasında doğum öncesinde kaydedilen AFI değerinin dağılımının grafiksel gösterimi

Gruplar arasında olguların doğum haftası, latent süresi, postpartum yenidoğan APGAR skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 10. Gruplara göre olguların doğum haftası, latent süresi, postpartum yenidoğan APGAR skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri

Değişkenler	Antibiyoterapi grubu		<i>p</i>
	Grup 1	Grup 2	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
Doğum haftası	34,44 ± 3,25 (34,64)	34,09 ± 3,65 (34,79)	0,609*
Latent süresi (gün)	9,21 ± 2,32 (9,12)	9,24 ± 1,70 (9,18)	0,707
1.dk APGAR	5,92 ± 1,69 (6)	5,66 ± 1,73 (6)	0,436
5.dk APGAR	7,90 ± 0,96 (8)	7,76 ± 1,08 (8)	0,569
Postpartum 1.gün YD CRP (mg/L)	3,82 ± 1,81 (3)	4,22 ± 1,64 (4)	0,151
Postpartum 1.gün YD prokalsitonin (µg/L)	0,18 ± 0,15 (0,1)	0,14 ± 0,09 (0,1)	0,353

*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student's) *t* testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında olguların doğum şekli ve postpartum dönemde yenidoğan ve maternal klinik sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Gruplara göre olguların doğum şekli ve postpartum dönemde yenidoğan ve maternal klinik sonuçlar

Değişkenler	Antibiyoterapi grubu				p
	Grup 1		Grup 2		
	n	%	n	%	
Doğum şekli					
NSVD	20	40,0	19	38,0	0,838
C/S	30	60,0	31	62,0	
YYBÜ yatışı					
Yok	28	56,0	29	58,0	0,840
Var	22	44,0	21	42,0	
Yenidoğan solunum desteği (CPAP/entübasyon)					
Yok	30	60,0	29	58,0	1,0
Var	20	40,0	21	42,0	
Yenidoğan sepsis					
Yok	48	96,0	48	96,0	1,0*
Var	2	4,0	2	4,0	

*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Erken dönem gestasyonel enfeksiyon, gebelerin düşük sosyoekonomik durumu, yetersiz doğum öncesi bakım, gebelik sırasında yetersiz beslenme, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, vajinal kanama ve gebelik sırasında sigara kullanımı gibi çeşitli risk faktörleri preterm PROM ile ilişkilidir (81). PROM koşullarında hem anne hem de yenidoğan komplikasyon gelişme riski altındadır. Yenidoğan komplikasyonları arasında RDS, yenidoğan sepsisi, NEK ve koryoamniyonit, maternal komplikasyonlar arasında ise doğum sonrası sepsis ve abruptio placentae gibi istenmeyen durumlar yer almaktadır (82). Preterm PROM'un yönetiminde standart bakımın en önemli bileşenlerinden birisi, artan enfeksiyon riskini azaltmak/önlemek ve böylece yenidoğan ve anne morbiditesini azaltmak için profilaktik antibiyotik uygulanmasını içermelidir. Preterm PROM durumunda antibiyotik uygulamasının latent süresini, yani membran rüptürü ya da antibiyotik uygulaması sonrası doğuma kadar geçen süreyi artırdığı da bilinmektedir. Bu da hem maternal hem de fetal enfeksiyon olasılığını azaltır (83). Preterm PROM için çeşitli antibiyotik rejimleri önerilmiştir, bunlar arasında ampisilin/amoksisilin ile eritromisin kombinasyonu en yaygın olarak kullanılanıdır, ancak PROM'da tespit edilen organizmaların çoğunu eradike etmede yetersizdir (83). Bu nedenle güncel literatürde çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının PROM olgularında birbirine olan üstünlüğü araştırılmaya devam edilmektedir. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesine başvuran PROM olgularında iki farklı antibiyotik rejim uygulamasının maternal ve neonatal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada gruplar arasında doğum öncesi AFI değeri bakımından anlamlı düzeyde farklılık saptanırken, latent süresi dahil incelenen diğer maternal ve neonatal sonuçlar bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda grup 2'de seftriakson ve klaritromisin kombinasyonu uygulanmıştır ve bu olgularda doğum öncesi AFI değerinin daha düşük olduğu diğer sonuçlar bakımından ise gruplar arasında herhangi farklılık olmadığı görülmüştür. Daha önce seftriakson uygulaması PROM olgularına az sayıda çalışmada uygulanmış olsa da, bazı çalışmalarda klaritromisin kullanımına dair sonuçlar rapor edilmiştir.

Ampisilin ve eritromisin, preterm PROM'da tespit edilen organizmaların çoğunu yok etmede yetersiz kalmaktadır. Bu durum transplasental geçişin sınırlı olmasına ve dolayısıyla amniyotik sıvıdaki suboptimal anti-mikrobiyal aktiviteye bağlanmaktadır. Eritromisinin sadece %3'ü ve azitromisinin %2,6'sı plasentayı geçmektedir (84,85). Yarı sentetik bir makrolid olan klaritromisin ise eritromisinden çok daha yüksek bir transplasental geçiş oranına sahiptir ve genital mikoplazmaların tedavisinde etkilidir (86,87). Bu, klaritromisinin preterm PROM ortamında yararlı olabileceği önerisine yol açmıştır (86). Fareler üzerinde yapılan güncel bir çalışmada, klaritromisin kullanımının steril intra-amniyotik enflamasyona sahip bir hayvan modelinde preterm doğumu önlediği ve neonatal sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (88). Diğer bir güncel çalışmada ise klaritromisinin plasentadan geçişinin gestasyonel yaş ile ilişkili olduğu ve yaklaşık %8 olduğu bildirilmiştir (87) Yararlı olabilecek diğer anti-mikrobiyal ajanlar arasında uzun yarılanma ömrüne sahip ve Gram-negatif bakteriler için geniş bir spektruma sahip seftriakson bulunmaktadır; fakat bu antibiyotiğin PROM olgularında kullanımına dair çalışma sayısı sınırlıdır (89).

Kacerovsky ve ark. klaritromisin ile intravenöz tedavi uygulamasını, intraamniyotik enfeksiyonu veya steril intraamniyotik enflamasyonu olan preterm PROM hastalarında intraamniyotik enflamatuvar yanıtın yoğunluğunda azalma ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca, yaptıkları çalışmada klaritromisin ile tedavi, 34 haftadan küçük preterm PROM'lu hastaların amniyotik sıvısındaki Ureaplasma spp DNA yükünde azalma ile ilişkili bulunmuştur (90). Lee ve ark. ise çalışmamıza yakın bir antibiyotik kombinasyonu kullanarak seftriakson + klaritromisin ve metronidazol tedavisini ampisilin ve/veya sefalosporin tedavisi ile karşılaştırmış, seftriakson, klaritromisin ve metronidazolden oluşan antibiyotik kombinasyonunun, preterm PROM hastalarında latent süresini uzattığını, akut histolojik koryoamniyonit/funisiti azalttığını ve neonatal sonuçları iyileştirdiğini bildirmiştir. Bu bulgulara dayanarak, bu antibiyotiklerin (seftriakson, klaritromisin ve metronidazol) kombinasyonunun preterm PROM'da perinatal sonuçları iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir (43). Sung ve ark. her 12 saatte bir 1g sefazolin ve 500 mg klaritromisin verilen PROM olgularının 7 gün uygulama ve doğuma kadar uygulama sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında sefazolin ve klaritromisin kombinasyonunun doğuma kadar uygulanmasının, 7 günlük rejime göre daha düşük RDS insidansına yol açtığını ve her

iki rejimin de benzer yenidoğan morbiditeleri ve infantil nörolojik sonuçlar gösterdiğini rapor etmiştir (91). Kwak ve ark.'ın çalışmasında ise 102 PROM olgusu sefazolin, sefazolin + eritromisin ve sefazolin + klaritromisin tedavi kombinasyonları olmak üzere üç ayrı gruba ayrılmış ve klinik sonuçlar bakımından sadece funisit varlığının ve evresinin sefazolin grubu ile karşılaştırıldığında, sefazolin + klaritromisin grubunda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Diğer sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamış ve funisit açısından klaritromisin maruziyetinin faydasına dikkat çekmişlerdir (92). Bununla birlikte bu çalışmalarda kontrol grubu olarak ya antibiyotik kullanılmadığı ya da çalışmamızdan farklı rejimlerin karşılaştırıldığı görülmektedir. Çalışmamızda her ne kadar kullanılan antibiyotik rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiş olsa da, plasebo/hiç antibiyotik verilmemesi ya da diğer antibiyotik rejimlerine göre üstünlükleri ya da dezavantajları konusunda bir yorum yapılamamaktadır.

Enfeksiyon, PROM'un altında yatan yaygın bir neden olarak gösterilmektedir (93–95). Ayrıca, intraamniyotik enfeksiyon (koryoamniyonit), endometrit ve septisemi gibi potansiyel olarak ciddi enfeksiyonlar, PROM'lu kadınların yaklaşık üçte birinde görülen başlıca komplikasyonlardır (7,96). Fetüsün intrauterin inflamasyon ve koryoamniyonite maruz kalması, nörogelişimsel bozukluk, perinatal ölüm, RDS, intraventriküler hemoraji, yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç, NEK ve sepsis riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (8,48,97). Bu nedenle, profilaktik antibiyotiklerin uygulanması ulusal kılavuzlarda standart bir öneridir (98,99). Bununla birlikte, çok sayıda antibiyotik ve bunların kombinasyonları plasebo veya birbirleriyle karşılaştırılmış olsa da, 2013 yılında yayınlanan bir meta-analiz, seçilecek antibiyotiğin net olmadığı sonucuna varmıştır (47). Yayınlanan güncel bir meta-analizde Chatzakis ve ark PROM için proflaktik antibiyotik kullanımının incelendiği 13 farklı randomize kontrollü çalışmada sekiz farklı rejimin ikili gruplar arasında karşılaştırıldığını, sadece bir çalışmada üç antibiyotik kombinasyonunun karşılaştırıldığını bildirmiştir. En yaygın karşılaştırma ampisiline karşı plasebo/tedavisiz grup karşılaştırması (dört çalışma) olmuştur (49,50,100,101). En çok hastada test edilen antibiyotik rejimleri ise eritromisin (1325 hasta; üç çalışma) (8,52,56), amoksisilin/klavulanik asit (1287 hasta; iki çalışma) (8,102) ve amoksisilin/klavulanik asit + eritromisin (1189 hasta; bir çalışma) (8) vs

plasebo/tedavi yok grupları olmuştur. En az sayıda hasta ile yapılan karşılaştırma ise toplam 100 kişilik üç gruplu bir çalışmada yapılan, sefazolin + eritromisin, sefazolin ve klaritromisin karşılaştırmalarının yapıldığı bir çalışmadır (92).

Çalışmamızda doğum öncesinde kaydedilen AFI değeri grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Yapılan detaylı literatür incelemesinde daha önce yapılan çalışmalar arasında farklı antibiyotik rejimleri ve AFI değeri ile ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte daha düşük AFI değerinin preterm PROM tanısını destekleyen bir bulgu olduğu bilinmektedir (103). Ayrıca Saraswathy ve ark. farklı AFI değerlerine sahip PROM olgularının neonatal ve maternal sonuçlarının farklı olmadığını rapor etmiştir (104).

Çalışmamızda grup 1’de latent süresi ortalaması $9,21 \pm 2,32$ gün, grup 2’de ise $9,24 \pm 1,70$ gündü ve gruplar arasında latent süresi anlamlı düzeyde farklı değildi ($p = 0,707$). Latent süresi bakımından daha önce yapılan birçok çalışmada antibiyotik tedavisinin latent süresini anlamlı düzeyde uzattığı bildirilmiş; bununla birlikte bu iyileşmenin genellikle plasebo/tedavi yok grubu ile karşılaştırmada saptandığı görülmektedir (83). Yapılan çalışmalarda gruplara randomizasyondan sonraki 7 gün içinde doğum sonucu için, plasebo/tedavisiz izlem grubu ile karşılaştırıldığında penisilin (rölatif risk [RR], $0,60$ [%95 GA, $0,44-0,82$]) (105), eritromisin (RR, $0,73$ [%95 GA, $0,55- 0,97$]) (61), amoksisilin/klavulanik asit + eritromisin (RR, $0,60$ [%95 GA, $0,42-0,86$]) (106) ve amoksisilin/klavulanik asit (RR, $0,64$ [%95 GA, $0,44-0,91$]) (107) tedavi rejimlerinin daha üstün olduğu rapor edilmiştir. Chatzakis ve ark.’ın çalışmasında daha önce yapılan çalışmalarda plasebo/tedavi yok grupları ile antibiyotik rejimlerinin karşılaştırmasında, antibiyotik grubunun genel olarak daha üstün sonuçlar verdiği bildirilmiştir. İnceledikleri çalışmalar arasında göreceli sıralama açısından, amoksisilin/klavulanik asit + eritromisin latent süresini uzatmak açısından en yüksek faydaya sahipken, bunu penisilin izlemiştir; plasebo grubu ise en az etkili olarak belirlenmiştir (83). Ayrıca farklı antibiyotik tedavi rejimlerinin birbirine üstün olabileceği sınırlı sayıda çalışmada iddia edilmiştir (11). PROM olgularının dahil edildiği ve antibiyotik rejimlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda değişken latent süreleri bildirilmiştir. Siegel ve ark. penisilin grubunda

ortanca 6,9 gün, eritromisin grubunda 7 gün doğumun ötelendiğini belirtmiştir (105). Navathe ve ark. eritromisin kullanımında doğumun ortanca 4,7 gün, azitromisinin farklı sürelerde kullanımında ise 4,4 ile 5 gün arasında değişen sürelerde ötelendiğini göstermiştir (61). Finneran ve ark. eritromisin kullanımında ortanca 6,4 gün, azitromisin kullanımında 5,9 gün latent süresi saptamışlardır (106). Sgayer ve ark. ise ampisilin uygulanan grupta ortanca 5,5, sefuroksim uygulanan grupta ise 7,8 gün latent süresi rapor etmiştir (80). Çalışmamızda uygulanan tedavi rejimlerine benzer gruplara dair sonuçlar literatürde bulunmasa da, çalışmamızda uygulanan iki antibiyotik rejimi sonrasında da doğumun $9,22 \pm 2,03$ gün ötelendiği görülmüştür.

Çalışmamızda PROM olgularında antibiyotik tedavi grupları arasında neonatal sonuçlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda farklı neonatal özellikler ve antibiyotik tedavisi ilişkisi değerlendirilmiş ve birbirinden farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Neonatal mortalite sonucu için, yapılan çalışmalarda genel olarak antibiyotik tedavisinin plasebo/tedavi yok grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde üstün olmadığı görülmüştür. Bu durumun çalışmalarda dahil edilen olgu sayısının ve sonuç çıktısı olan neonatal mortalite çıktısının oldukça düşük sayıda olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (108). Yapılan bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da neonatal mortalite açısından şu şekilde bir yarar sıralaması yapılmıştır: Ampisilin en yüksek yarara sahipken, bunu amoksisilin/klavulanik asit + ampisilin/sulbaktam izlemiştir; klindamisin + gentamisin ise en az etkili olarak yorumlanmıştır (83). YYBÜ'ye kabul sonucu açısından antibiyotiklerin üstünlükleri değerlendirilmiş olsa da, bu açıdan antibiyotik tedavileri arasında anlamlı düzeyde farklı sonuç olmadığı bir meta-analizde bildirilmiştir (109). Yenidoğan sepsisi sonucu için, eritromisin (RR, 0.74 [%95 GA, 0.56-0.97]), plasebo/tedavi yok gruplarından daha üstün bulunmuştur (110). Bununla birlikte ampisilin YYBÜ ihtiyacı bakımından en yüksek faydaya sahip olduğu, bunu ampisilin + gentamisin + klindamisin gruplarının izlediği; klindamisinin ise en az etkili antibiyotik olduğu belirtilmiştir (83). Neonatal mortalite ile benzer olarak perinatal mortalite sonucu için, genel olarak antibiyotik tedavisinin plasebo/tedavi yok ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde üstün olmadığı görülmüştür (111). Göreceli sıralama açısından ise ampisilin/sulbaktam + amoksisilin/klavulanik asitin perinatal mortalite açısından en yüksek faydaya sahip olduğu, bunu amoksisilin

+ ampisilinin tedavisinin takip ettiği; eritromisin + ampisilin + amoksisilinin ise en az etkili olduğu belirtilmiştir (83). RDS sonucu için, klindamisin + gentamisin (RR, 0,32 [%95 GA, 0,11-0,89]) ve eritromisin + ampisilin + amoksisilin (RR, 0,83 [%95 GA, 0,69-0,99]) plasebo/tedavi yok tedavisinden üstün bulunmuştur (112). Göreceli sıralamada RDS açısından, klindamisin + gentamisin en yüksek faydaya sahip bulunurken, bunu ampisilin/sulbaktam + amoksisilin/klavulanik asit izlemiştir; ampisilin/sulbaktam ise en az etkili tedavi rejimi olarak rapor edilmiştir (83). NEK sonucu için, genel olarak antibiyotik tedavisinin plasebo/tedavi yok grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde üstün olmadığını belirten Chatzakis ve ark. göreceli sıralamada, eritromisin + ampisilin + amoksisilinin NEK açısından en yüksek faydaya sahip olduğunu, bunu klindamisin + gentamisin grubunun izlediğini; ampisilin/sulbaktam uygulamasının ise en az etkili olduğunu rapor etmişlerdir (83). Ayrıca grade-3/4 intraventriküler hemoraji açısından ampisilin (RR, 0,42 [%95 GA, 0,2-0,92]) ve penisilin (RR, 0,49 [%95 GA, 0,25-0,96]) plasebo/tedavi yok gruplarından üstün bulunmuştur (109,110). Göreceli sıralama açısından, intraventriküler hemorajiyi önlemede ampisilin en yüksek faydaya sahipken, bunu penisilin izlemiştir; plasebo en az etkili grup olarak bildirilmiştir (83). Çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı sonuç bulunmamış olmasında neonatal mortalite ve morbidite sıklığının az olması ve her iki grupta da, farklı tedavi rejimleri yer alsada, antibiyotik tedavisinin verilmiş olması etkili olmuş olabilir.

Ek olarak çalışmamızda annelerde sepsis ya da herhangi bir ek patoloji saptanmadı ($p>0,05$). Yapılan birçok çalışmada da benzer olarak maternal sepsisin görülmediği ya da gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmadığı bildirilmiştir (113,114). Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik koryoamniyonit sonucu için, klindamisin + gentamisin (RR, 0,19 [%95 GA, 0,05-0,83]), penisilin (RR, 0,31 [%95 GA, 0,16-0,6]), ampisilin/sulbaktam + amoksisilin/klavulanik asit (RR, 0,32 [%95 GA, 0,12-0,92]), ampisilin (RR, 0,52 [%95 GA, 0,34-0,81]) ve eritromisin + ampisilin + amoksisilin (RR, 0,71 [%95 GA, 0,55-0,92]) tedavi rejimleri plasebo/tedavi yok grubuna göre daha üstün bulunmuştur (83,109,110). Yapılan sıralamada, koryoamniyonit açısından klindamisin + gentamisin en yüksek faydaya sahipken, bunu penisilin izlemiştir; plasebo en az etkili grup olarak belirlenmiştir (83).

Bu çalışmanın bazı kısıtlı özellikleri bulunmaktadır. Çalışmada etik olarak uygun olmaması nedeniyle herhangi antibiyotik tedavisinin uygulanmadığı kontrol ya da plasebo grupları bulunmamaktadır. Bu nedenle sonuçların hiç antibiyotik kullanılmaması ya da plasebo etkisine göre karşılaştırılması yapılamamış, müdahale spesifik yorum getirilememiştir. Ek olarak birebir çalışmamızda kullanılan antibiyotik rejimlerinin uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda uygulanan tedavi rejimlerinin daha üstün ya da daha dezavantajlı özellikleri açısından yorum yapılamamaktadır. Bu açıdan yapılacak kontrol ve plasebo gruplarının dahil edildiği gelecek çalışmalarla daha net sonuçlar elde edilebilir. Son olarak çalışmamızda gruplar arasında vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin anlamlı düzeyde farklı olması nedeniyle, uygulanan antibiyotiklerin dozunun kiloya göre dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, antibiyotiklerin etkisinin de farklılık göstermiş olabileceği düşünülmüştür. Sonraki çalışmalarda gruplara olguların seçiminde vücut ağırlığının göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

6. SONUÇ

Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde PROM nedeniyle takipli 100 olgunun dahil edildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildeydi:

- Olguların yaş ortalaması $28,00 \pm 4,56$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $32,94 \pm 2,82$ haftaydı.
- Latent süresi ortalaması grup 1'de $9,21 \pm 2,32$, grup 2'de ise $9,24 \pm 1,70$ gündü ve gruplar arasında bu açıdan bir fark saptanmadı ($p = 0,707$).
- Doğum öncesinde kaydedilen AFI değeri grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($6,70 \pm 3,91$ vs $4,76 \pm 3,29$; $p = 0,012$)
- Gruplar arasında olguların neonatal ve maternal klinik sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda uygulanan antibiyotik rejimlerinin maternal ve neonatal sonuçlar bakımından birbirine üstünlüklerinin olmadığı görüldü. PROM olgularında bu iki grup ilacın etkinliği benzer olup, biribiri yerine veya mevcutta hangisi varsa o rejimin kullanılabilmesi söylenebilir. Bununla birlikte önceki çalışmalarda raporlanan latent süresinden daha üstün latent süreleri belirlenmiştir. Bu açıdan yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalarda, farklı tedavi rejimleri ve plasebo/tedavi yok gruplarının çalışmaya dahil edilmesi ile bu antibiyotik uygulamalarının sonuçlara olan etkisi daha net olarak ortaya konabilir. Ek olarak çalışmamıza dahil edilen olgu sayısı görece olarak az olduğu için daha büyük olgu grupları ve daha kapsamlı çalışmalarla farklı ülkelerdeki direnç durumuna göre ideal kombinasyonları saptamaya yönelik çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005, 32:411-28.
2. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016;42:59–73.
3. Dotters-Katz S. Antibiotics for Prophylaxis in the Setting of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(4):595-603.
4. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(9):780–4.
5. Reddy UM, Rice MM, Grobman WA, et al. Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4):538–9.
6. Prelabor rupture of membranes: ACOG practice bulletin, number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80–97.
7. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1997;278:989-95.
8. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the Oracle I randomised trial. Oracle collaborative group. *Lancet.* 2001;357:979–88.
9. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2020;136:1061.
10. Pormohammad A, Nasiri MJ, Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist.*

- 2019;12:1181–97.
11. Wolf MF, Sgayer I, Miron D, et al. A novel extended prophylactic antibiotic regimen in preterm pre-labor rupture of membranes: a randomized trial. *Int J Infect Dis.* 2020;96:254–9.
 12. Wolf MF, Miron D, Peleg D, et al. Reconsidering the current preterm premature rupture of membranes antibiotic prophylactic protocol. *Am J Perinatol.* 2015;32:1247–50.
 13. Merello M, Lotte L, Gonfrier S, et al. Enterobacteria vaginal colonization among patients with preterm premature rupture of membranes from 24 to 34 weeks of gestation and neonatal infection risk. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48:187–91.
 14. Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, et al. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG.* 2022;129:1560–73.
 15. Lin LL, Hung JN, Shiu SI, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(7):100978.
 16. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41:409-19.
 17. Mercer BM, Crouse DT, Goldenberg RL, et al. The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:145.e1-9.
 18. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet.* 1980;1:192-4.
 19. Garg A, Jaiswal A. Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus.* 2023;15(3):e36615.
 20. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:11-22.

21. Smith RP. A technic for the detection of rupture of the membranes. A review and preliminary report . *Obstet Gynecol.* 1976;48:172-6.
22. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991;325:669-74.
23. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2000;63:686-90.
24. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:195-9.
25. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;107:37-40.
26. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:802-5.
27. Kishida T, Yamada H, Negishi H, et al. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and/or nitrazine test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69:77.
28. Petrunin DD, Griaznova IM, Petrunina IuA, Tatarinov IUS. Immunochemical identification of organ specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid. *Akush Ginekol (Mosk).* 1977;1:62-4.
29. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005;22:317-20.
30. Boltovskaia MN, Zaráiskii EI, Fuks BB, et al.: Histochemical and clinical-diagnostic study of placental alpha 1-microglobulin using monoclonal antibodies. *Biull Eksp Biol Med.* 1991;112:397-400.

31. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2007;109:634-40.
32. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:961-7.
33. Kubota T, Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24:411-7.
34. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, et al. Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40:651-6.
35. Rutanen EM, Kärkkäinen TH, Lehtovirta J, et al. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta.* 1996;253:91-101.
36. Darj E, Lyrenäs S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:295-7.
37. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.* 2004;49:368- 72.
38. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:706-12.
39. Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:167-73.
40. Seelbach-Goebel B: Antibiotic therapy for premature rupture of membranes and preterm labor and effect on fetal outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73:1218-27.

41. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE collaborative group. *Lancet*. 2001;357(9261):979–88.
42. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:979-88.
43. Lee J, Romero R, Kim SM, et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(17):2727–37.
44. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med*. 2015;43(1):19–36.
45. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29–52.
46. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis*. 1988;157(1):113–7.
47. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD001058.
48. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008;372(9646):1310–8.
49. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, et al. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(3):539–43.
50. Grable IA, Garcia PM, Perry D, et al. Group B streptococcus and preterm premature rupture of membranes: a randomized, double-blind clinical trial of antepartum ampicillin. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):1036–42.
51. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, et al. Antibiotic therapy in

- preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):743–7.
52. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, et al. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):794–802.
 53. Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):516–21.
 54. Kurki T, Hallman M, Zilliacus R, et al. Premature rupture of the membranes: effect of penicillin prophylaxis and long-term outcome of the children. *Am J Perinatol.* 1992;9(1):11–6.
 55. 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(4):970–6.
 56. McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):632–40.
 57. Christmas JT, Cox SM, Andrews W, et al. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(5):759–62.
 58. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? a preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1413–6.
 59. Segel SY, Miles AM, Clothier B, et al. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3): 799–802.
 60. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(3):515–9.

61. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):144.e141–8.
62. The obstetrics and gynecology milestone project. *J Grad Med Educ.* 2014;6(1 Supplement 1):129–43.
63. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10017): 444–52.
64. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate delivery compared with expectant management in late preterm prelabor rupture of membranes: an individual participant data meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):269–79.
65. Bianco AT, Stone J, Lapinski R, et al. The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 1996; 13(3):135–8.
66. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, et al. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1467–73.
67. Myrick O, Dotters-Katz S, Grace M, et al. Prophylactic antibiotics in twin pregnancies complicated by previable preterm premature rupture of membranes. *AJP Rep.* 2016;6(3):e277–82.
68. Obstetric care consensus no. 6 summary: previable birth. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(4):926–8.
69. Dotters-Katz SK, Myrick O, Smid M, et al. Use of prophylactic antibiotics in women with previable prelabor rupture of membranes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(4):431–7.
70. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NCfI, Respiratory Diseases CfDC, Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease– revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm*

- Rep. 2010; 59(RR-10):1–36.
71. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, et al. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38:167-71.
 72. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes?. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:487-96.
 73. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2003;20:189-93.
 74. Meller CH, Izbizky G, Otaño L. Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113:345-51.
 75. Bouet PE, Brun S, Madar H, et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Sci Rep.* 2015;5:14732.
 76. De Silva DA, Sawchuck D, von Dadelszen P, et al Magnesium sulphate for eclampsia and fetal neuroprotection: a comparative analysis of protocols across Canadian tertiary perinatal centres. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37:975-87.
 77. Kamyar M, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Clark E. Magnesium sulfate, chorioamnionitis, and neurodevelopment after preterm birth. *BJOG.* 2016;123:1161-6.
 78. Bryant A, Sinclair T, Murtha A: Prediction of the latency period by cervical length in preterm *AJOG.* 2004;191(6):104.
 79. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 8: Interpregnancy care. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e51-72.
 80. Sgayer I, Francis YN, Miron D, et al. Compared perinatal outcomes of two prophylactic antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*

MFM. 2023;5(5):100900.

81. Tiruye G, Shiferaw K, Tura AK, et al. Prevalence of premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicine*. 2021;9:20503121211053912.
82. Boettcher LB, Clark EA. Neonatal and childhood outcomes following preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2020;47(4):671-8.
83. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, et al. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;55(1):20.
84. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen P, et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG*. 2000;107:770–5.
85. Ramsey P, Vaules M, Vasdev G, et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:714–18.
86. Witt A, Sommer E, Cichna M, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:16–9.
87. Park H, Ahn B, Kwan Jun J. Placental transfer of clarithromycin in human pregnancies with preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2012;40:641--6.
88. Galaz J, Romero R, Hernandez MA, et al. Clarithromycin prevents preterm birth and neonatal mortality by dampening alarmin-induced maternal–fetal inflammation in mice. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22:503.
89. Lamb H, Ormrod D, Scott L, et al. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs* 2002;62:1041–89.
90. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, et al. Antibiotic administration reduces

the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(1):1-20.

91. Sung JH, Kim JH, Kim Y, et al. A randomized clinical trial of antibiotic treatment duration in preterm pre-labor rupture of membranes: 7 days vs until delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MFM. 2023;5(4):100886.
92. Kwak HM, Shin MY, Cha SJ, et al. The efficacy of cefazolin plus macrolide versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes. *Placenta*. 2013;34(4):346-52.
93. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, et al. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16: 341–8.
94. Digiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-laborrupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2011;64: 38–57.
95. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190: 1493–502.
96. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155: 471–9.
97. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: A cohort study. *Early Hum Dev*. 2013;89: 271 –5.
98. Yudin MH, van Schalkwyk J, Eyk N Van, et al. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2009;31: 863–7.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on

PracticeBulletins — Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;128: e165–77.

100. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol.* 1989;73: 721–6.
101. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169: 976–81.
102. Magwali TL, Chipato T, Majoko F, Rusakaniko S, Mujaji C. Prophylactic augmentin in prelabour preterm rupture of the membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65:261–5.
103. Brenner AW, Green CO, Divon MY. Values of amniotic fluid index in cases of preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2009;37(3):232-5.
104. Saraswathy A, Vaman JV, Brahmandan M, Nirmala C. Correlation between obstetric outcome and amniotic fluid index (AFI) in preterm prelabour rupture of membranes (PPROM). *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018;7(12):4858.
105. Siegel AM, Heine RP, Dotters-Katz SK. The effect of non-penicillin antibiotic regimens on neonatal outcomes in preterm premature rupture of membranes. *AJP Rep.* 2019;9(1):e67–71.
106. Finneran MM, Appiagyei A, Templin M, et al. Comparison of azithromycin versus erythromycin for prolongation of latency in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *American journal of perinatology.* 2017;34(11):1102-7.
107. Singh K, Mercer B. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2011;54(2):344-50.
108. Meller CH, Carducci ME, Cernadas JMC, Olano L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(4):e575-e581.
109. Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term

- premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(5):e1-e9.
110. Feduniw S, Gaca Z, Malinowska O, et al. The Management of Pregnancy Complicated with the Previaible Preterm and Preterm Premature Rupture of the Membranes: What about a Limit of Neonatal Viability?—A Review. *Diagnostics*. 2022;12(8):2025.
 111. Gezer A, Yalciner EP, Guralp O, et al. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(1):38-42.
 112. Agudelo AC, Romero R, Jung FJ, Schez AJS. Management of Clinical Chorioamnionitis: An Evidence-Based Approach *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):848–69.
 113. Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K. Aggressive intervention of previable preterm premature rupture of membranes. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2012;91(8):923-9.
 114. Abrahami Y, Saucedo M, Rigouzzo A, et al. Maternal mortality in women with pre-viable premature rupture of membranes. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2022;101(12):1395-402.