

**T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Füsün VAROL

**TRAKYA BÖLGESİNDE 2012-2017 YILLARI
ARASINDA 20-36 HAFTALAR ARASINDA ERKEN
MEMBRAN RÜPTÜRÜ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN
SONRAKİ GEBELİK SONUÇLARI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Deniz SÜZME

EDİRNE – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösterici olan, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocam ve tez yöneticim Prof. Dr. Füsun VAROL'a, eğitimim boyunca kişisel ve mesleki gelişimime katkı sağlayan, tecrübelerinden faydalandığım birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. N. Cenk SAYIN'a, anabilim dalımızın değerli öğretim üyerleri Prof. Dr. Koray ELTER ve Doç. Dr. Z. Nihal DOLGUN ALTINTAŞ'a, bu süreçte her türlü zorluğu beraber atlattığım, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma, tüm kadın hastalıkları ve doğum çalışanlarına, bugünlere gelmemde bana en büyük destek ve yol gösterici olan annem Dr. Zeynep SÜZME ve sevgili babama teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
TANIM VE İNSİDANS.....	2
FETAL ZARLAR.....	2
KLİNİK TANI YÖNTEMLERİ	10
LATENSİ	12
PERİNATAL SONUÇLAR.....	12
PPROM YÖNETİMİ	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	42
ÖZET	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR.....	46
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AFI	: Amniyotik Fluid Index (Amniyotik Sıvı İndeksi)
İAİ	: İntra-amniyotik infeksiyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PPROM	: Preterm Premature Rupture Of Membranes (Preterm Prematür Membran Rüptürü)
PROM	: Premature Rupture Of Membranes (Prematür Membran Rüptürü)
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte olan ülkelerde preterm doğum oranı hala artmakta ve yenidoğanlara ait istenmeyen sonuçların en önemli tek belirleyicisi olmayı sürdürmektedir. Membranların prematür preterm rüptürü gebeliklerin sadece %2-5'ini etkilemesine rağmen, preterm doğumların %40 ile ilişkilidir ve sadece preterm doğumla değil aynı zamanda maternal, fetal ve neonatal mortalite ve morbidite ile de ilişkilidir.

PPROM'un (premature prelabour rupture of membranes) nedenleri multifaktöriyeldir: demografik, yaşam şekli, medikal durum, invaziv işlemler, yapısal anomaliler, kanama, genital kolonizasyon, infeksiyonlar ve preterm doğum veya PPRM öyküsü. Bu bağlantılara rağmen, PPRM genellikle tanımlanabilen bir neden olmadan meydana gelir.

PPROM meydana gelen hastaların büyük kısmı hastaneye yatırılır. Koryoamniyonit ve postpartum infeksiyon en sık gelişen komplikasyonlardır ve sepsise bağlı maternal ölüm gerçekleşebilir. Plasental ablasyon, PPRM olan gebeliklerde yaygındır ve gebeliğe infeksiyon da eşlik ediyorsa daha sık görülür. Yenidoğan için çoğu komplikasyonlar prematürite ile ilişkilidir: RDS, sepsis, oligohidramniosun getirdiği riskler, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, serebral palsy ve perinatal ölüm. Sağ kalanlarda öğrenim ve davranışsal sorunlar okul çağında ve erişkin dönemde devam etmektedir.

PPROM ile komplike olan gebelikler, komplike olmayan gebeliklere göre 8 kat daha fazla pahalıya mal olmaktadır ve bu miktar ailelere ömür boyu daha fazla maliyetlidir.

PPROM öyküsü olan gebelerin sonraki gebeliklerinin sonuçları üzerine çok az çalışma yapılmıştır. Biz bu çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında 20-36 haftalar arasında erken membran rüptürü nedeniyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Servisi'ne yatışı yapılan ve hastanemizde doğum yapan hastaların sonraki gebelik sonuçlarını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TANIM VE İNSİDANS

Erken membran rüptürü (PROM) doğum eylemi başlamadan önce membranların açılmasıdır. Termdeki gebeliklerin %8'i PROM ile sonuçlanır ve genellikle sonrasında spontan olarak doğum eylemi başlar. Preterm PROM 37. gebelik haftasından önce membranların rüptürü olarak tanımlanır.

Preterm doğum önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişmekte olan ülkelerde oranlar artmaya devam etmektedir ve yenidoğan ile ilgili istenmeyen sonuçların önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir. PPRM gebeliklerin %2-5'ini komplike etmesine rağmen, preterm doğumların %40'ının sebebidir ve maternal-fetal morbidite ve mortalite üzerinde büyük etkisi vardır.

FETAL ZARLAR

Anne karnında fetüsü saran fetal zarlar içeride amnion zarı ve dışarıda koryon zarından oluşur.

Amnion zarı; fetüsü tamamen çevreleyen tek hücre tabakasından oluşan kaygan bir membrandır. Ektoderm tabakasından köken alır.

Koryon zarı; amniyon zarı ile desidua arasında bulunur. Poligonal şekilde 2-10 hücreden meydana gelen tabakalar halinde hücre dizilimi vardır. Mezoderm tabakasından köken alır.

Embriyoloji

İmplantasyonun erken evresinde embriyonik hücre kitlesi ile trofoblastlar arasında bir boşluk meydana gelir. Trofoblastların iç yüzeyini kaplayan bu küçük hücrelere amniogenik

hücreler denir ve amnionik epitelin öncüsüdürler. Embriyo gelişiminin yedinci veya sekizinci gününde amnion ilk kez görülebilir. Başlangıçta küçük bir vezikül olan bu yapı embriyonun dorsal yüzünü kaplayan küçük bir keseye dönüşür. Amnion genişledikçe büyüyen embriyoyu kavitesinin içerisine alır.

Amnionik kesenin distansiyonu, sonunda amnion zarının koriyon yaprağının iç yüzeyi ile kontakt kurmasını sağlar. İlk trimesterin sonunda amnio-koryonik füzyonun sağlanması ekstraembriyonik çölomun kapanmasını sağlar. Koryon ve amniyon tabakası oldukça yapışık olmasına rağmen gerçek anlamda bağlı değildir ve kolayca ayrılabilir. Plasental amnion zarı, plasenta yüzeyini kaplar ve koryonik damarların advensiyal yüzeyi ile temas halindedir. Umbilikal amniyon, umbilikal kordu kaplar. Diamniotik monokoryonik plasentalarda yapışık amnionların arasında doku yoktur. Diamniyotik dikoryonik ikiz plasentaların yapışık membranları arasında bir koryon tabakası bulunur.

Histoloji

Amniotik sıvı ile ilişkili en iç tabaka kesintisiz tek kat kübik epitelden oluşur. Bu epitel primer olarak interstistel kollajenden oluşmuş aselüler kompakt tabaka olan bazal membrana sıkıca bağlanmıştır. Kompakt tabakanın dış tarafında fibroblast benzeri mezenkimal hücreler sıralıdır ve termde geniş yayılım gösterirler. Amnionda çok az miktarda fetal makrofaj da bulunmaktadır. Aselüler zona spongiosa olan dış amnion tabakası ikinci fetal membran olan koryon yaprağı ile yapışiktır. İnsan amnionunda düz kas hücresi, sinir, lenfatik ve en önemlisi kan damarı bulunmaz. Termde, amnionun güçlü ve kuvvetli bağları olan ancak esnek bir yapısı vardır. En içteki avasküler fetal membran amniotik sıvı ile komşudur ve insan gebeliğinde inanılmaz önem arz eder. Fetal membranların mukavemetini amnion zarı sağlar. Bu nedenle başarılı gebelik sonuçlarında rüptüre karşı olan elastikiyeti önemli rol oynar.

Fizyoloji

Amnion zarının epitel hücreleri: Amnionik epitelin apikal yüzeyinde oldukça gelişmiş mikrovilluslar bulunur. Bu yapılar sayesinde amnion sıvısı ile amnion arasında transfer sağlanır. Bu epitel metabolik olarak aktiftir ve doku inhibitörü matriks metalloproteinaz -1 (MMP-1), prostoglandin E2 ve fetal fibronektin salgılar. Term gebeliklerde amniotik prostaglandin, endoperoksid H sentezi artmış fetal fibronektin düzeyleri ile ilişkilidir. Fetal fibronektin epitel tarafından salgılanmasına rağmen son çalışmalarda fibronektinin altta yatan mezenkimal hücrelerde fonksiyon gösterdiği görülmüştür. Fetal fibronektin, MMP sentezini uyarır ve bu kollajenlerin dayanıklılığını azaltır ve prostoglandin sentezi ile uterusun

kontraksiyonlar ve servikal açılma tetiklenir. Bu yolak PPRÖM'da infeksiyonun indüklemesi ile upregüle olur.

Amnion zarının mezenkimal hücreleri: Amniyonun kompakt tabakasını oluşturan interstisyel kollajenlerin sentezi – gerilme gücünün major kaynağı- mezenkimal hücrelerde gerçekleşir. Bu hücreler ayrıca IL-6, IL-8 ve monosit kemoartaktant protein-1 gibi sitokinleri sentezlerler. Sitokinlerin sentezi bakteriyel toksinler ve IL-1'e yanıt olarak artmaktadır. Erken membran rüptürü durumunda mezenkim hücreleri epitel hücrelerine kıyasla daha fazla PGE2 kaynağıdır.

Amniyotik Sıvı

Amniotik sıvı volümü 10.haftada yaklaşık 30 ml'dir, 16.haftada 200 ml'ye çıkar ve 3.trimesterde 800 ml'ye ulaşır. Bu sıvının %98'i sudur.

Amniyotik sıvı fizyolojisi: Embriyogenezis sırasında amniyotik sıvı miktarı artışı, embriyonik büyümeden daha hızlıdır. Amniyotik sıvı içerisindeki su maternal plazma kaynaklıdır ve plasentayı hidrostatik ve osmotik güçlerle geçer. Placenta ve fetal damarlar geliştikçe, maternal plazma plasentadan fetüse geçer ve oradan amniyotik sıvıya geçer. Erken fetal dönemde amniyotik sıvı içeriği fetal plazmaya benzerdir. Fetüs cildi keratinize olana kadar fetüs ile amniyotik sıvı arasında her iki yönlü difüzyon mevcuttur. Gebeliğin bu döneminde amniyotik sıvı hem fizyolojik koruyucu tampon olarak hizmet eder hem de fetal ekstraselüler kompartmanın uzantısı olarak görev alır. 8. haftada idrar üretimi başlar ve kısa bir süre sonra da yutma başlar. Ancak gebeliğin ikinci yarısında kadar bunların amniyotik sıvı miktarına veya içeriğine katkısı yoktur. Fetal cildin keratinizasyonu 19-20.haftalarda başlar ve genellikle 25. haftada tamamlanır. Keratinizasyon tamamlandıktan sonra fetal boyut ile amniyotik sıvı miktarı arasındaki ilişki artık lineer değildir. Amnion sıvısı 28. haftada yaklaşık 800 ml'ye ulaşır ve terme kadar plato çizer.

Fetal cilt tamamen keratanize olduktan sonra 5 farklı yolak amniyotik sıvı sirkülasyonunu sağlar. Amniyotik sıvı üretiminin en önemli kaynağı fetal idrar (~ 300 ml/kg fetal ağırlık/gün) ve oral, nasal, trakeal ve pulmoner sıvılardır (~60-100 ml/kg fetal ağırlık/gün). Amniyotik sıvı emiliminin ana kaynağı fetal yutmadır (~ 200-250 ml/kg fetal ağırlık/gün).

Amniyotik sıvı içerisinde karbonhidratlar, proteinler ve peptidler, lipidler, laktat, pirüvat, elektrolitler, enzimler ve hormonlar bulunmaktadır. Gestasyonel yaş ilerledikçe amniyotik sıvı ile yutulan poliaminler intestinal epitelyal hücrelerin proliferasyonunu ve

diferansiasyonunu destekler. Amniyotik sıvı içerisinde bulunan büyüme faktörleri fetal büyüme ve gelişmede rol oynarlar.

Amniyotik sıvı fetal hareketlere ve büyümeye izin veren destekleyici bir yastık görevi görür. Oligohidramniosun fetal deformitelerle ilişkili olması bu koruyucu görevin ne kadar önemli olduğunu gösterir. Amniyotik sıvı aynı zamanda immün sistemin bir parçası olarak da görev alır. Amniyotik sıvı içerisinde, alfa defensin, laktoferrin, lizozim, bakterisidal permeabilite arttırıcı protein, kalprotektin, sekretuar lökosit proteaz inhibitör, psoriazin ve kathelisidin gibi antimikrobiyal maddeler bulunmaktadır. Bunların içlerinde en önemlisi alfa defensindir. Alfa defensin preterm doğum, PPRM ve koryoamniyonit durumlarında nötrofillerden salınarak amniyotik sıvıdaki miktarı arttırılır. Preterm doğum ve amniyonit olan hastalarda laktoferrin seviyesinin de arttığı görülmüştür. Normal gebeliklerde amniyotik sıvı içerisinde sınırlı miktarda mononükleer fagosit vardır. Sağlıklı gebeliklerde amniyotik sıvı içerisinde nötrofil görülmez. Bu nedenle amniyotik sıvı içerisinde saptanmaları amniyotik infeksiyonun kullanışlı bir belirteçidir.

Ölçüm: Amniyotik sıvı volümünün doğrudan ölçüm ve boya dilüsyon yöntemiyle kantitatif ölçümü normal fizyolojiyi anlamada ve sonografik ölçümlerin doğrulanması için kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler girişimsel işlemler olduğu için, günlük pratikte artık kullanılmamaktadır. Sıvı volümünün değerlendirilmesi 2. ve 3.trimesterde yapılan sonogramların standart bir bileşenidir. Volüm, tek cep derinliği veya AFİnin ölçümüyle semikantitatif değerlendirilir.

En derin cep ölçümü maksimum vertikal cep olarak da adlandırılır. Ultrason probu yere dik, gebe kadının uzun aksına paralel olarak tutulur. Sagittal düzlemdeki en geniş dikey sıvı cebi ölçülür. En derin tek cebin en yaygın kullanılan normal ölçüm aralığı 2-8 cm (%3-%97 persantil) olarak alınır. Tek cebin normal aralıktan düşük olduğu anomali olmayan bebeklerde artmış mortalite riski olduğu görülmüştür.

AFİ uterus dört kadrana bölündüğünde, her kadrandaki en derin ceplerin toplanmasıyla elde edilen değerdir. AFİ, için en yaygın kullanılan normal referans aralığı 8-24 cm'dir. Bu aralık dışına çıkan değerler varlığında kötü gebelik sonuçları oranının arttığını görülmüştür.

Polihidramnios: Anormal artmış sıvı volümüdür ve gebeliklerin %1-2'sini komplike eder. AFİ 25-29,9 cm arasındayken hafif, 30-34,9 cm arasındayken orta ve 35 cm üzerinde ağır polihidramnios olarak sınıflandırılır. Etiyolojide %15 oranında fetal konjenital anomaliler ve

%15-20 diyabet vardır. Konjenital infeksiyon ve eritrosit alloimmunizasyonu daha nadir görülen nedenlerdir.

Oligohidramnios-Anhidramnios: Oligohidramnios gebeliklerin yaklaşık %1-2'sini komplike eder. Saptanabilen bir neden olmadığında, benign prognoz gösteren hafif polihidramniosun aksine oligohidramnios kaygı oluşturur. Ölçülecek hiç amnion sıvı cebi olmadığında anhidramniosis terimi kullanılabilir. Oligohidramniosun sonografik tanısı genellikle $AFI < 8$ cm ya da en derin tek cepteki amnion sıvısı 2 cm veya altında ölçüldüğünde konulur.

Erken başlangıçlı oligohidramnios; amniyotik sıvı 2.trimesterin erken döneminden itibaren anormal azalırsa, normal işemeyi önleyen bir fetal anomaliyi düşündürebilir veya perfüzyonu bozacak şekilde ağır bir plasental yetmezliği gösterebilir. Her iki durumda da prognoz kötüdür. Fetal zarların 2.trimesterdaki rüptürü oligohidramnios ile sonuçlanabilir ve bu durum etyoloji araştırılırken dışlanmalıdır. Membran rüptürü; sıvı kaçıışı, vajinal kanama ya da uterin kontraksiyonlarla kendini gösterebilir. Erken başlangıçlı oligohidramniosda fetal anomaliyi değerlendirmek için hedeflenmiş sonografi önerilmelidir.

Gebeliğin ikinci yarısında görülen oligohidramnios; amniyotik sıvı volümü ikinci ya da üçüncü trimesterde anormal azalmaya başladığında daha çok fetal büyüme kısıtlılığı, plasental anomali ya da preeklampsi veya vasküler hastalık gibi bir maternal komplikasyon ile ilişkili olmaya eğilimlidir.

Oligohidramnios kötü gebelik sonuçlarında artış ile ilişkilidir. Azalmış amniyotik sıvı volümü ikinci trimestrin ortasından önce saptandığında pulmoner hipoplazi önemli bir kaygıdır.

Patogenez

Lokasyon; PPRM'da amnion membranlarının en sık rüptür olduğu yer supraservikal alandır(1, 2). Bu alandaki amniyotik membran yapısal olarak değişmiştir, kolayca bozulabilir ve genellikle bakteriler ile temas halindedir(3). Ancak yapılan klinik çalışmalarda PPRM vakalarının hepsinde bu klasik paternin olmadığı görülmüştür. Ultrason muayenelerinde normal miktarda amniyotik mayiye sahip olan, pozitif PPRM testleri olan hastalarla karşılaşılmaktadır. Bu hastaların prognozu daha iyidir(4).

Bozulmuş membran morfolojisi: PPRM amniyon zarındaki kompakt, fibroblast ve süngerimsi tabakalardaki kollajen ağının bozulması ve şişmesi ile ilişkilidir. Matriks metalloproteinaz-1 (MMP), MMP-8, MMP-9 membran rüptüründe etkisi olan enzimlerdir. MMP-1 veya kollagenazlar özellikle tip 1 kollajen üzerindeki etkileri ile intestinal kollajenlerde

    nmeye neden olurlar. Yapılan  alışmalarda PPROM'un (infeksiyon varlığında veya yokluğunda) amniyotik sıvı içerisindeki artmış MMP-1 konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(5). Preterm gebelikteki spontan membran rüptürü, amniyotik sıvıda yükselmiş MMP-8 düzeyleri ile ilişkilidir. Bazı vakalarda MMP-9 (tip IV kollajenaz) aktivasyonu olduğu gösterilmiştir. PPROM olan hastalarda, erken doğum tehdidi olan ve membranları intakt olan hastalara göre daha yüksek MMP-9 konsantrasyonları olduğunu gösterilmiştir. Amniyotik kavitede mikrobiyal invazyon olan hastalarda, membran durumundan bağımsız olarak mikrobiyal invazyon olmayan hastalara göre daha yüksek seviyede MMP-9 konsantrasyonu olduğu g r lm ştir. PPROM, amniyotik sıvıda artmış nötrofil elastaz konsantrasyonu ve azalmış sekretuar lökosit proteaz inhibitörü konsantrasyonu ile ilişkilidir(6).

Koryo-amniyonik hücrelerden MMP-9 salınımını tam olarak neyin tetiklediği bilinmemektedir ancak intraamniyotik infeksiyon ile komplike olan gebeliklerdeki metalloproteinazlara, bakteriyel ürünlerin ve/veya pro-inflamatuar sitokinlerin, IL-1  ve TNF- 'nın parakrin veya otokrin sinyal olarak etki ettiği düşünülmektedir (7).

 nflamasyon: 34. haftadan önce meydana gelen PPROM vakalarının neredeyse yarısı histolojik koryoamniyonit ile komplikedir. PPROM hastalarının servikal mikrobiyal ortamlarında non-laktobasil bakteriyel türlerin varlığının, şiddetli servikal inflammatuar yanıt ve amniyotik kavitede artmış mikrobiyal invazyon oranları ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir(8). PPROM'da gestasyonel yaş küçüldükçe mikrobiyal ilişki ve steril intraamniyotik infeksiyon oranları atmıştır. 25 hafta altındaki PPROM vakalarında inflamasyon oranı %64 iken bu oran 33-35 hafta arasında %17'dir(9).

 nflamatuar mediyatörler fetal membranların b t nl ğindeki bozulmada ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesinde nedensel rol oynamaktadır. Patojen invazyonuna yanıt olarak maternal savunma mekanizmalarının fizyolojik bir par asındırlar. Reaktif oksijen radikalleri ve prostaglandinler, sitokinler ve proteinazlar gibi inflammatuar mediyatörler fetal membranların incelmesinde ve apoptozisinde önemli rol oynar. Ekstraselüler matriksteki bozulmanın başlamasını apoptozis takip eder, yani fetal membranlardaki bozulmanın nedeni değil sonucudur. Koryoamniyonit olan hastalarda, apoptotik amniyotik epitelyal hücreler gran lositlere bağlıdır, bu da immün yanıtın fetal membranlardaki hücre ölümünü arttırdığını gösterir. Matriks metalloproteinaz, elastaz, katepsin ve TNF'ler gibi matriks yıkım enzimleri ve inflammatuar mediyatörler ikinci trimesterde görülen PPROM'dan sorumludur..

Termde koryoamniotik membranların serviks üzerinde uzanan zayıf bir bölgesi vardır. Bu alanda artmış kollajen yenilenmesi ve apoptozis görülür. Preterm fetal membranlarda da

zayıf bir alan vardır ancak term ile kıyaslandığında daha güçlüdür. Preterm uterin kontraksiyonlar veya polihidramnios durumunda fetal membranlar üzerindeki aşırı gerilme PPRM riskini arttırmaktadır(10).

Genetik ve iatrojenik faktörler: MMP-2 doku inhibitörü tek nükleotid polimorfizmi ve alfa-3 tip IV kollajen isoform prekürsör haplotipleri olan kadınlarda PPRM daha yüksek oranda görülmektedir. Capece ve ark. yaptığı geniş bir çalışmada hematolojik/koagülasyon fonksiyon bozuklukları, matriks bozulması ve lokal inflamasyon yolları ile ilgili genler ve PPRM arasında ilişki bulmuştur(11).

Amniyosentez ve fetal cerrahi sonrasında da PPRM görülme riski artmıştır. Ancak bu oran erken gebelikte vajinal kanama, operatörün deneyimi, kullanılan port sayısı gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Etyoloji

Maternal fizyolojik, genetik ve çevresel faktörler çoğu vakada PPRM gelişiminin altta yatan nedenleridir. Bu risk faktörleri çoğu zaman preterm doğum ile benzerdir. Ancak çoğu hastada tanımlanabilir risk faktörü bulunmaz.

Önceki gebelikte PPRM öyküsü bulunması, genital yol enfeksiyonu, antepartum kanama ve sigara içiciliği ile PPRM arasında güçlü bağlantı bulunmuştur.

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

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

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

Alt genital yoldaki bakteriyel kolonizasyon ile PPRM arasındaki ilişki şaşırtıcı değildir. Alt genital yolda kolonize olan birçok organizma fosfolipaz üretme kapasitesine sahiptir ve bu prostoglandin üretimini stimüle eder. Prostoglandin üretimi ile uterin kontraksiyonlar başlayabilir. Buna ek olarak konağın endoserviksini ve/veya fetal zarların bakteriyel invazyona immün cevabı ile birden çok inflamatuvar mediatör üretimi olur ve bu durum fetal zarlarda zayıflığa yol açarak PPRM ile sonuçlanabilir. Konağın immün ve inflamatuvar yanıtının genetik regülasyonu duyarlılıkta ve PPRM ile ilişkili enfeksiyona yanıtta rol oynayabilir.

Antepartum kanama: İlk trimesterdaki antepartum kanama küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olarak PPRM riskinde artışa neden olur. Bir trimesterdan fazla görülen antepartum kanama PPRM riskinde 3-7 kat artışa neden olur.

Sigara içiciliği: Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içicilerinde PPRM riski 2-4 kat artmıştır.

Bunlara ek olarak polihidramnios ve akut travma, inflamasyon ile ilişkili genlerdeki çeşitli genetik polimorfizm, inflamasyon ve kollajen bozuklukları da PPRM için potansiyel risk faktörleridir.

Tablo 1. PPRM etiyolojisi

SİSTEMİK	UTERUS
• Çevresel ○ Sigara kullanımı ○ Madde bağımlılığı ○ Anemi ○ Düşük sosyoekonomik durum ○ Evli olmamak ○ Önceki gebelikte PPRM öyküsü olması • Beslenme ○ Düşük vücut kitle indeksi ○ Malnütrisyon	• Asendan bakteriyel enfeksiyon • Antepartum kanama • Abdominal travma • Uterin anomaliler • Servikal yetmezlik • Geçirilmiş servikal konizasyon • Servikal dilatasyon
GENETİK	FETAL VE UTERO-PLASENTAL
• Kollajen vasküler bozukluk (Ehler-Danlos send., SLE) • Fibrilin-1 geninin dahil olduğu hyaluranik asit bozuklukları (Marfan send.) • İnflamasyon • Enfeksiyon (üsy, diş çürümesi, sinüzit, üriner sistem enfeksiyonu) • Kronik kortikosteroid kullanımı	• Polihidramnios • Çoğul gebelik • Desidual hemoraji/plasental ablasyon • Koryoamniyonit
İNVAZİF GİRİŞİM	
• Amniyosentez, koryon villus örnekleme, Kordosentez	

KLİNİK TANI YÖNTEMLERİ

Gebeliklerin %20-25'inde PPROM şüphesi oluşur; bunların %40'ında servikal ostan belirgin sıvı gelişi izlenmez ve klinisyen %47'sine sadece fizik muayene ile kesin tanı koyamaz. Eğer hasta PPROM'u düşündüren semptomlar tarifliyorsa amniyotik sıvı gelişini görmek için steril spekulum muayenesi yapmak gerekir. Eğer posterior fornikte göllenme görülüyorsa veya fundusa bası veya öksürme ile sıvı gelişi görülüyorsa ek tanısall testlerin yapılmasına gerek yoktur.

Nitrazin ve Fern Testi

Görsel inspeksiyon ile su gelişi kesin görülemezse, vajinal pH'ın test edilmesi ile tanı doğrulanabilir. Nitrazin kağıdı ile kolayca uygulanabilir. Amniyotik sıvı genellikle 7.0-7.3 pH aralığındadır, normal asidik pH ise 3-8-4.2'dir ve normal asidik idrar pH 5.0-6.0'dır.

%5 vakada yanlış negatif ve yanlış pozitif nitrazin testi sonucu görülebilir. Yanlış negatif sonuç su gelişi aralıklı olduğunda veya amniyotik sıvı diğer vajinal sıvılar ile dilüe olduğunda görülebilir. Yanlış pozitif sonuç vajinada kan, seminal sıvı veya sabun gibi alkalın sıvıların bulunduğu durumlarda görülebilir. Buna ek olarak eğer idrar Proteus türleri ile enfekte ise pH'ı 8.0'a kadar çıkartabilir.

İkinci doğrulama testi ise arborizasyonun (ferning) varlığıdır. Posterior vajinal fornikteki sıvıdan sürüntü alınarak lama sürülür ve en az 10 dk kurumaya bırakılır. Amniyotik sıvı ince bir ferning paterni oluşturur bunu aksine kalın ve yaygın arborizasyon paterni kurumuş servikal mukusta görülür. İyi estrojenize olmuş servikal mukus veya lamel üzerindeki parmak izi yanlış pozitif fern testine neden olabilir. Yanlış negatif sonuçlar ise lamel üzerine yetersiz amniyotik sıvı yayılması veya vajinal akıntı veya kan ile ağır kontaminasyon sonucu görülür.

Ticari Testler

Membranların rüptürü tanısında kullanılacak birçok test mevcuttur. 2013'te yapılan insülin-like growth factor binding protein 1'in (IGFBP-1, ActimPROM™) ve plasental alfa mikroglobulin protein assay'ın (PAMG-1, AmniSure™) rüptüre membranların tanısında kullanımını araştıran prospektif gözlemsel veya kohort çalışmalarının metanalizinde PAMG-1'in IGFBP-1'e göre daha fazla doğru tanı koydurduğu gözlenmiştir. Yapılan diğer randomize çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiştir.

Bu testlerin sadece tanı koymada zorluk yaşanan hastalarda kullanımı önerilmektedir. Örneğin; hastanın öyküsü membran rüptürü ile uyumlu iken göllenme görülmediği durumlar veya ultrasonda alt limitte normal amniyotik sıvı volümü görüldüğü durumlar.

PAMG-1 (AmniSure™)

AmniSure vajinal sıvıdaki plasental alfa mikroglobulin-1 proteinin immunokromatografi tekniği ile varlığının tespit edilmesine dayanan bir hızlı sürüntü testidir. Plasental alfa mikroglobulin-1 desidual hücrelerden salınır. Bu testin avantajı semen varlığından veya az miktar kandan etkilenmemesidir. Steril bir eküvyon çubuğu vajinaya bir dakika değdirilir, sonrasında içerisinde solvent olan küçük bir şişeye bir dakika boyunca konulur. Sonrasında AmniSure test stribi bu küçük şişeye batırılır. Test sonraki 5-10 dakika içerisinde strib üzerinde bir veya iki çizgi çıkmasıyla sonuçlanır. (Tek görünür çizgi amniyotik sıvı için negatif, çift görünür çizgi pozitif sonuç ve çizgi görülmemesi geçersiz test) Yapılan geniş çalışmalarda, sensitivite %94,4 ile %98,9 arasında değişmektedir ve spesivite %87,5 ile %100 arasındadır. Maliyet göz önünde bulundurulduğunda fizik muayene, nitrazin ve fern testi ve ultrason değerlendirmesi sonucu tanının belirsiz kaldığı durumlarda bu testin kullanımı önerilmektedir.

IGFBP-1 (Actim PROM™)

IGFBP-1 (plasental protein 12)'in saptanması problematik vakalarda PPRom tanısının doğrulanmasında faydalı olabilir. Bu protein desidual ve plasental hücrelerden salgılanır ve diğer vücut sıvıları ile karşılaştırıldığında amniyotik sıvıda yüksek oranda bulunur. Kullanımı kolay immunokromatografi dipstik yöntemi mevcuttur. Pozitif test dipstickte iki mavi çizgi görülmesiyle ifade edilir. Test enfekte vajinal sekresyonların varlığı, idrar, semen veya küçük bir miktar kandan etkilenmez.

Testin doğruluk payı membranların rüptüründen hemen sonra uygulandığında daha yüksektir. Rüptüre membranların tayininde sensitivite %95-100 ve spesivite %93-98'dir. Ve pozitif prediktif değeri yaklaşık %98'dir. Test özellikle 7 gün içerisinde doğuracak kadınların tanınmasında faydalıdır.

Plasental protein 12 ve alfa-fetoprotein (ROM plus™)

PPROM tanısında kullanılan amniyotik sıvıda bulunan iki protein belirtecin: plasental protein 12 ve alfa-fetoprotein monoklonal/poliklonal antikor kombinasyonunun testidir. Testin uygulanması daha önce tanımlanan testler ile benzerdir ve strip yöntemi kullanılır. Eğer protein varlığı saptanırsa tek çizgi görülür. Kan varlığı testi etkilemez.

Yapılan birçok merkezli prospektif gözlemsel çalışmada bu test ile konvansiyonel testler karşılaştırılmıştır ve bu testin daha yüksek sensitiviteye (%99vs85) ancak daha düşük spesiviteye (%91-98) sahip olduğu görülmüştür.

Ultrason Muayenesi

Kesin tanı konulamayan vakalarda amniyotik sıvı volümündeki azalmanın görülmesi için ultrason yapılmalıdır. Eğer hasta seri ölçümlerde normal miktarda amniyotik sıvıya sahipse, membranların rüptür olması pek mümkün değildir.

Fetal Fibronektin

Vajinadan alınan örneklerdeki negatif fetal fibronektin sonucu membran rüptürünün olmadığını güçlü göstergesidir. Ancak pozitif sonuç sadece koryon ile desidua arasındaki alandaki kesintiyi gösterir ancak bu durum intakt membranlarda da görülebilir.

Alfa-fetoprotein

Vajinal sekresyonlarda alfa-fetoprotein görülmesi amniyotik sıvının varlığını gösterir. Sensitivitesi %96,2 ve spesifitesi %100'dür ve AFP'nin cut-off değeri 3.88 ng/mL'dir. AFP ölçümü diğer testlere göre daha az maliyetlidir ancak vajinada kan bulunması yanlış pozitif sonuçlara neden olur.

Tampon testi

Amniyosentez ile amniyotik kaviteye indigo karmin boyası verilir. Enjeksiyon sonrası 30 dk içerisinde vajene konulan tamponda boya gözlenirse test pozitif kabul edilir. Bu test yerini non-invaziv diğer testlere bırakmıştır.

LATENSİ

Erken membran rüptürü ile doğumun başlaması arasında geçen süre latensi olarak tanımlanır. Latensi süresi erken membran rüptürü haftası ile ters orantılıdır, gebelik haftası küçüldükçe bu süre uzar. Ancak yapılan çalışmalarda bu sürenin ne kadar olduğuna dair kesin bir veriye ulaşılamamıştır.

PERİNATAL SONUÇLAR

PPROM olan kadınların yaklaşık %15-25'inde klinik olarak kanıtlanmış intraamniyotik infeksiyon meydana gelmektedir ve postpartum infeksiyon oranı %15-20'dir(12). Erken gestasyonel yaşlarda infeksiyon insidansı daha yüksektir(13). Abrupsiyo plasenta, preterm PROM olan gebeliklerin %2-5'ini komplike etmektedir(14).

İntra-Amniyotik İnfeksiyon (IAI)

Amniyotik sıvı, fetüs, umbilical kord veya plasentanın infeksiyonudur. PPRM nedeniyle doğurtulan hastalardaki intra-amniyotik infeksiyon sıklığı %40-70'dir(15). Yapılan bir sistematik incelemede antibiyotik ile tedavi edilmeyen PPRM hastalarının %20-25'inde intra-amniyotik infeksiyon geliştiği gösterilmiştir(12). IAI gelişen hastada ateş, maternal lökositoz (>12000), maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, bakteriyemi, pürülan amniyotik sıvı gelişi görülebilir. İntra-amniyotik infeksiyonda sezaryen doğum, uterin atoni, postpartum kanama ve kan transfüzyonu riski artmıştır. Patofizyolojik mekanizmalar tam anlaşılamamış olsa da, infeksiyon ile doğum anormallikleri ve postpartum kanama arasındaki ilişki inflamasyona bağlı myometrial kontraktilitedeki fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. IAI olan hastalar sezaryen ile doğum yaptığında yara yeri infeksiyonu, endometrit, septik pelvik tromboflebit ve pelvik abse riskinde artış görülmektedir(16). Maternal sepsis vakaların %18'i IAI ile ilişkilidir. Eğer hasta geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilirse IAI ilişkili yaşamı tehdit eden sepsis, koagülopati ve ARDS oranları oldukça düşüktür. IAI olan kadınlara antibiyotik verilmeli ve doğurtulmalıdırlar. Antimikrobial tedavinin fetüse de faydası vardır ancak IAI sadece doğum ile tedavi edilebilir.

Ablasyo Plasenta

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

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

PPROM YÖNETİMİ

Previaible Pprom (<24 Gebelik Haftası)

PPROM fetal viabilite sınırından önce meydana geldiğinde, 24.haftadan önce, previable PPROM olarak tanımlanır. İnsidansı 1000 gebelikte 3,7 olarak bildirilmektedir.(17)

Previaible PPROM kaynaklı neonatal komplikasyonlara, ileri derece prematürite ve fetüs etrafındaki amniyotik sıvı azlığı neden olur. Neonatal yaşam şansı doğumdaki gestasyonel yaş büyüdükçe artar. Fetüs etrafındaki amniyotik sıvının yokluğu ile birlikte olan membran rüptürü uzadıkça fetüsün ekstremitie hareketleri etkilenir ve postural deformiteye sebep olabilir. Solunum sisteminde ise pulmoner hipoplazi ve şiddetli respiratuar disstrese sebep olabilir. Fetal akciğer gelişimi için yeterli miktar amniyotik sıvı olması gerekir ve akciğer gelişimi 5 evrede gerçekleşir: embriyonik, pseudoglandular, kanaliküler, sakküler ve alveolar. Kanaliküler faz 16-28. haftalar arasındır ve terminal bronşiol ve tip 2 pnemosit gelişimi için kritik evredir. Alveolar genişlemeyi ve gaz değişimini sağlayan bir fosfolipoprotein olan surfaktan tip 2 pnemositlerden 24.haftadan sonra üretilmeye başlar. Oligohidramnios alveol sayısını ve tip 2 pnemosit sayısını azaltır ve bu nedenle pulmoner vasküler rezistans değişir. Bu durum infantlarda pulmoner hipertansiyon riskini çok arttırır.(18)

Previaibl PPROM sonrası membran kendini onarabilir veya su gelişimi devam edebilir. Membranların rüptüre olduğu ve sonrasında kendini onardığı durumlarda normal miktarda amnios sıvısının yeniden toplanması term doğum şansını arttırır ve iyi neonatal sonuçlar ile ilişkilidir. Membranları rüptür olan hastaların yarısının 1 hafta içinde ve üçte birinin iki hafta içinde doğumu gerçekleşir. 24 hafta öncesinde membranları rüptüre olan kadınlarda latensi 6-13 gün arasındadır.

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada 2008-2011 yılları arasında 22-24 hafta arasında PPROM nedeniyle doğan 4000 yenidoğanın neonatal sonuçları araştırılmıştır. 22 0/7 – 22 6/7 arası doğanlarda ölüm oranı %97-98'dir ve sadece %1 hastada nörogelişimsel bozulma olmadan sağkalım mevcuttur. 24 0/7 – 24 6/7 haftada neonatal sağkalım %55'tir ve %32 hasta normal nörogelişim göstermiştir. Zamanla sonuçlarda iyileşme görülmesine rağmen ölüm insidansı, nörogelişim bozuklukları ve diğer istenmeyen sonuçlar hala çok yüksektir.(19)

Antenatal kortikosteroid: Yapılan bir çalışmada 23.haftada (%83,4-%90), 24.haftada (%68,4-%80,3) ve 25. gebelik haftasında (%52,7-%67,9) antenatal steroid yapılan hastalarda ölüm oranında anlamlı azalma ve nörogelişimde anlamlı iyileşme görülmüştür. 22.haftada antenatal steroid yapılan ve yapılmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır

(%90,2-%93,1). 23-25 haftalar arası doğan yenidoğanlarda antenatal kortikosteroid uygulamasının ölüm, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit insidansını azalttığı gösterilmiştir (20).

Nöroprotektif magnezyum sülfat: Magnezyum sülfatın nöroprotektif etkisini araştıran çalışmalar en erken 24.haftaya kadar yapılmıştır. Bu çalışmalarda 30 haftadan önce antenatal magnezyum sülfat uygulamasının mortalitede artma olmadan serebral palsy insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak potansiyel viabl olan yenidoğanın doğma ihtimali varsa magnezyum sülfat profilaksisinin verilmesi önerilmektedir (21).

Antibiyotik: PPRM hastalarında takip yönetiminde geniş spektrumlu antibiyotik verilmesinin gebeliği uzattığı ve yenidoğan infeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Elimizde previable döneme ait veri bulunmamasına rağmen, 24 hafta ve üzerine gebeliğin uzatılması için geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Daha erken gebelik haftalarında potansiyel riskler ve faydaların dengelenebilmesini sağlayacak veri elimizde yoktur.

PPROM (24.-37. Gebelik Haftaları Arası)

PPROM yönetiminin temeli doğum zamanlamasıdır. Güven vermeyen fetal durum, klinik koryoamniyotik ve ablasyo plasenta PPRM olan hastalarda doğum için net endikasyonlardır. Bu durumların dışında doğum zamanlamasını belirlemek için ana faktör gestasyonel yaşıdır.

Doğum zamanlanması için yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışmalar istatistiksel olarak yeterince güçlü değildir ve metodolojik zayıflıkları mevcuttur.

34 0/7 hafta ve daha üzerinde PPRM olan kadınlarda doğum önerilmektedir. Eğer 34 hafta sonrasında takip devam edilecekse riskler ve faydalar hakkında hastaya ayrıntılı bilgi verilmelidir. Takip 37. haftadan sonrasına uzatılmamalıdır. Eğer maternal veya fetal kontrendikasyon yoksa 34 haftadan küçük gebeliği olan hastalar takip edilmelidir.

PPROM hastaları infeksiyon, ablasyon plasenta, umbilikal kord kompresyonu riskleri ve fetal iyilik hali değerlendirmesi ve doğum için hastaneye yatırılıp takip edilmelidir. Hastalara düzenli olarak fetal büyümenin takibi için ultrasonografik değerlendirme ve düzenli fetal kalp hızı monitorizasyonu yapılmalıdır. Ateş yükselmesi intrauterin infeksiyonun bulgusu olabilir. Koryoamniyotitin hızlı ve erken tanısının konulabilmesi için hasta yakın takip edilmelidir çünkü erken bulgu ve semptomlar hemen göze çarpımayabilir. Ateş yokluğunda, infeksiyonun tanısında diğer kriterlerin sensitivite ve spesifitesi değişkendir. Lökosit sayısının ve diğer

inflamasyon markırlarının takibinin faydalı olduğu kanıtlanamamıştır ve özellikle antenatal kortikosteroid yapılan hastalar infeksiyonun klinik kanıtları yoksa nonspesifikler.

Tokolitik: Tokoliz kullanımı daha uzun latensi periyodu ve daha düşük doğum riski (48 saat içerisinde) ile ilişkilidir ancak aynı zamanda 34 hafta öncesi kullanımda daha yüksek koryoamniyonit riski ile ilişkilidir. Membranları rüptüre olan aktif doğum eylemindeki hastada terapotik tokolizin latensiyi uzatmadığı veya neonatal sonuçları iyileştirmediği görölmüştür. Özetle terapotik tokoliz önerilmemektedir (22).

Antenatal kortikosteroid (betametazon): Preterm PROM sonrası antenatal kortikosteroid kullanımının neonatal mortaliteyi, RDS'yi, intraventriküler hemorajiyi ve nekrotizan enterokoliti azalttığı gösterilmiştir. Son datalarda antenatal steroidlerin gestasyonel yaştan bağımsız olarak maternal veya neonatal infeksiyon riskinde artış yapmadığı görölmüştür. 24.-34. gebelik haftaları arasındaki hastalarda tek doz kortikosteroid yapılması önerilmektedir. Eğer 23.haftasında olan bir gebede 7 gün içinde preterm doğum riski varsa steroid yapılması düşünülebilir. Yapılan son çalışmalarda geç preterm periyotta, 34-36. haftalar arasında, betametazon uygulamasının yenidoğanlarda respiratuar morbiditeyi azalttığı görölmüştür.(23) Antenatal steroidlerin haftalık yapılması doğum ağırlığı ve kafa çevresinde azalma ile ilişkili olduğu için önerilmemektedir. Steroidlerin kurtarma (rescue) dozunun yapılması konusunda karşıt görüşler mevcuttur, bu nedenle lehine ya da aleyhine öneride bulunulamamaktadır.

Nöroprotektif magnezyum sülfat: Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda fetal nöroproteksiyon için magnezyum sülfatın maternal verilmesinin 32 hafta altında serebral palsy riskini azalttığı görölmüştür.(24) Nöroproteksiyon için optimal tedavi rejimi konusunda fikir birliği yoktur ve çoğu merkez kendini rejimini kullanmaktadır.

Antibiyotik: Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gebeliği uzatmakta, maternal ve neonatal infeksiyonları azaltmakta ve gestasyonel yaşa bağımlı morbiditeyi azaltmaktadır. 34 haftanın altında PROM olan hastalarda intravenöz ampisilin ve eritromisin kombinasyonunun 7 gün kullanımından sonra oral amoksisilin ve eritromisin rejiminin devam edilmesi önerilmektedir. Amoksisilin klavulanik asit kullanımı nekrotizan enterokolit oranında artış ile ilişkili olduğu için önerilmemektedir. Vertikal geçişin engellenmesi için bu hastalarda önceki tedavilerden bağımsız olarak GBS profilaksisi (ampisilin) önerilmektedir.

Önceki Gebeliğinde PPRÖM Öyküsü Olan Hastaların Sonraki Gebeliklerinde Yönetim

PPROM öyküsü olan hastalarda rekürren PPRÖM ve preterm doğum riski artmıştır. Ancak bu rekürrensi önlemek için yapılabilecekler mevcut verilerle sınırlıdır. Bu konudaki çalışmalarda daha çok preterm doğum üzerine yapılmış olup PPRÖM hastaları ayrı bir subgrup olarak çalışılmamıştır. Bu hastalara sonraki gebeliklerinde 16.-24. haftalar arasında progesteron desteğinin başlanması önerilmektedir.



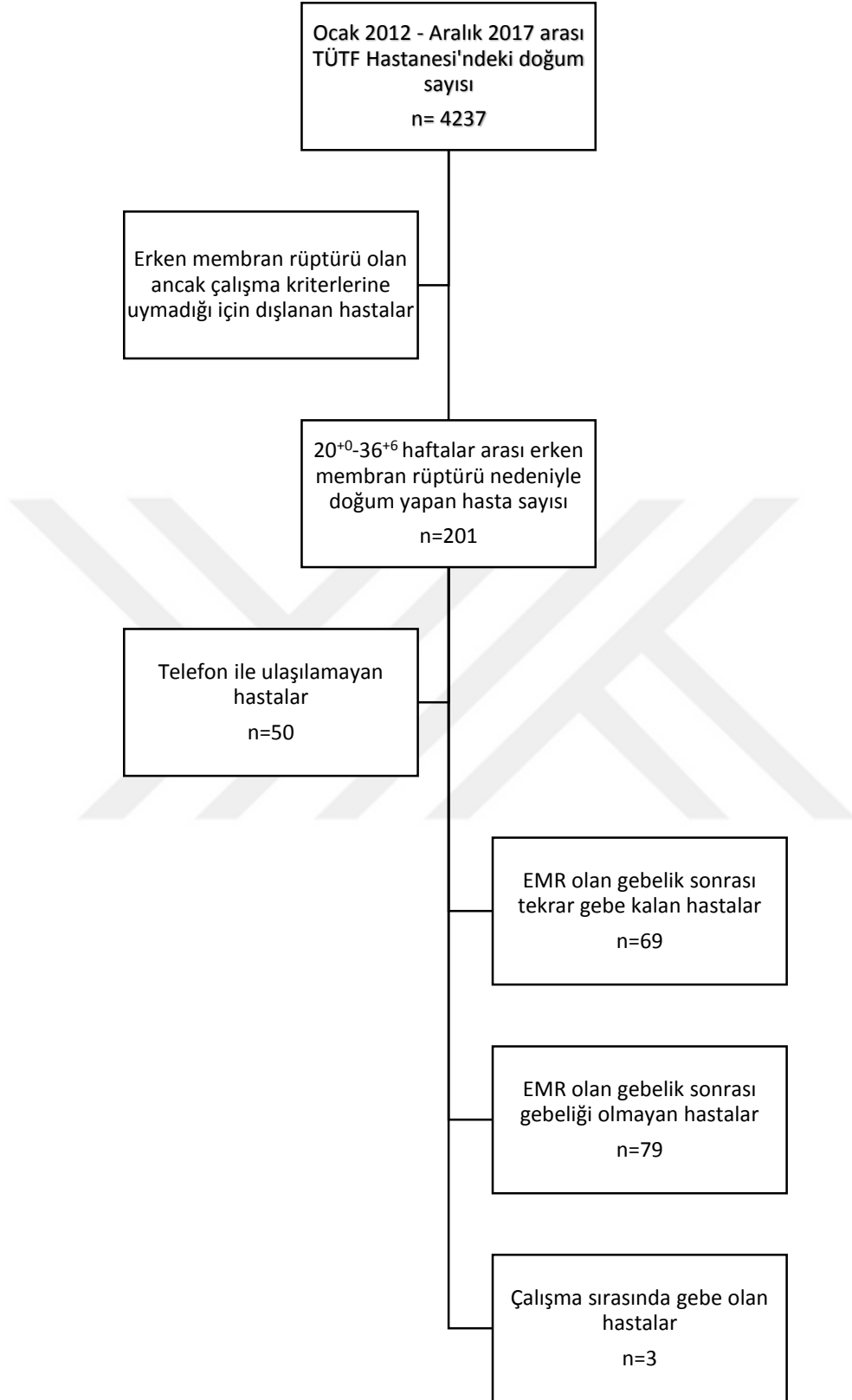
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum kliniğine Ocak 2012 ve Aralık 2017 yılları arasında 20^{+0} - 36^{+6} hafta arasında PPRom tanısı ile başvuran tekil gebeleri (n=151) retrospektif olarak inceledik.

PPROM aktif doğum eylemi başlamadan ve 37^{+0} hafta öncesinden membranların spontan rüptürü olarak tanımlandı. PPRom tanısı; hastaların su gelişi anamnezi vermesiyle yapılan steril spekulum muayenesinde serviksten aktif su gelişi görülerek veya posteior fornikte göllenme görüldüğünde veya aktif su gelişi görülmeyen hastalarda turnusol kağıdı veya diğer ticari testler ile kanıtlanarak konuldu.

Hastaların erken membran rüptürü nedeniyle hastanemize yatış yaptıkları gebeliklerin verilerine hasta dosyalarından, ENLİL sisteminden ulaşıldı. Hastaların sonraki gebeliklerine dair verilere ENLİL sisteminden, hasta dosyalarından ve hastaların kendilerine telefon ile ulaşılarak toplandı. Hastalardan klinik çalışmaların bilgilendirilmiş onamı alındı. Bu çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştı.

Çalışmamız için dışlama kriterlerimiz şunlardı; çoğul gebelikler, uterin anomali varlığı, gestasyonel yaşı doğrulanamayan hastalar, plasenta yapışma anomalileri ve telefon ile ulaşılamayan/iletişim kurulamayan hastalar.



şekil 1. PPRM olan ve çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımları

20⁺⁰-36⁺⁶. haftalar arasında PPRM ile gelen hastalarda latensi periyodu; su gelişi ile spontan doğumun başlaması veya 34. haftada doğumun indüklenmesi veya 34.haftadan önce endikasyonlu doğum indüksiyonu arasındaki geçen süre olarak tanımlandı. Gestasyonel yaş hastanın son adet tarihine göre belirlendi, eğer hasta son adet tarihinden emin değilse veya ultrason verileri ile tutarsızlık varsa ilk trimester ultrasonu ile doğrulandı.

22 hafta altında anhidramnios olan hastalara merkezimizde hasta rızası ile gebelik terminasyonu uygulanmaktadır. 34. haftaya ulaşan PPRM hastalarının doğum eylemleri tarafımızca başlatılmış olup, 34. hafta üzerinde PPRM olan hastaların spontan doğum eylemleri başlamadıysa tarafımızca başlatılmıştır.

Hastaların ilk gebelikteki yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durumu, sosyal durumu, sigara içiciliği, diğer eşlik eden hastalıkları araştırıldı. Sigara içiciliği hastanın beyanına göre sigara kullanımı olan ve olmayan şeklinde kodlandı. Sosyal durumu hastalarının eğitim düzeyi veya meslek sahibi olup olmamalarına göre kodlandı.

İlk gebelikte hastaların başvuru sırasındaki lökosit sayıları, CRP düzeyleri (negatif-pozitif), ilk gelişteki AFI, servikal uzunlukları, lökore varlığı, doğum öncesi son bakılan lökosit sayısı ve CRP düzeyleri ve AFI'lerine indekslerine baktık. CRP düzeyinin çalışma kiti ve buna bağlı olarak alt sınırı sürekli değiştiği için sadece alt sınır değerine göre negatif pozitif olarak değerlendirebildik. Hastalara doğum öncesi kortikosteroid, nöroprotektif magnezyum sülfat uygulanması, tokolitik verilmesi ve antibiyotik kullanımı 3 farklı şekilde sınıflandı; hiç kullanılmadı, PPRM öncesi yapılmıştı/kullanıyordu ve PPRM sonrası yapıldı/kullanmaya başlandı. AFI 8 cm altında olanlar, 8-25 cm arasında ve 25 cm üzerinde olarak 3 farklı gruba ayrıldı. Servikal uzunluk 20 mm altı, 20-25 mm arası ve 25 mm'den uzun olarak 3 gruba ayrıldı. Bimanuel muayenede servikal açıklığı olan ve sonografik ölçüm yapılmayan hastaların servikal uzunluğu 20 mm altında kabul edildi.

İlk gebeliğin perinatal sonuçlarına bakarken neonatal ölüm (hayatın ilk 4 haftası içerisinde exitus), yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı olup olmadığına ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresine bakıldı. Komplikasyonlar arasında plasenta dekolmanı, akut fetal distress ve klinik koryoamniyonit varlığına bakıldı.

İki doğum arası geçen süre ay olarak kayıt altına alındı. Hastaların sonraki gebelik sonuçları olarak şunlara bakıldı; missed abortus, ektopik gebelik, gebeliğin hipertansif durumları, PROM (37⁺⁰ hafta üzeri aktif travay başlamadan su gelişi), PPRM (24⁺⁰-36⁺⁶ hafta arasında kanıtlanmış su gelişi olması), 24⁺⁰ hafta altında su gelişi olup olmadığı, yenidoğanın doğum kilosu ve doğum haftası.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Test, Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

0 - 0,25	Çok zayıf
0,26 - 0,49	zayıf
0,50 - 0,69	orta
0,70 - 0,89	iyi
0,90 - 1,00	çok iyi

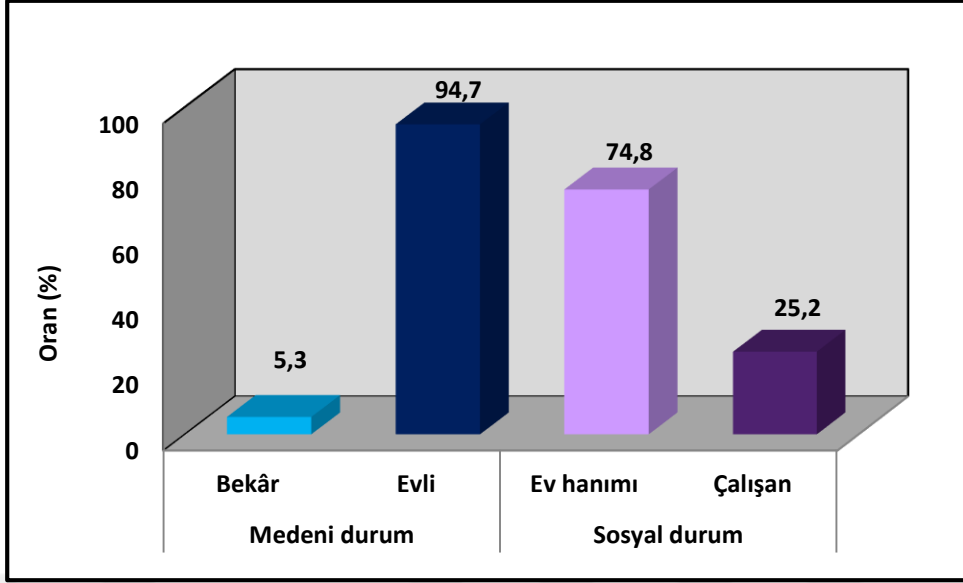
BULGULAR

Çalışma Ocak 2012-Aralık 2017 tarihlerin arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde; PPRM nedeniyle 20⁺⁰-36⁺⁶ haftalar arası doğum yapmış 151 kadın olgu ile retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların bu gebeliklerinden çalışmamızda indeks gebelik olarak bahsedilmiştir. Olguların %47,0'si (n=71) PPRM sonrası ikinci bir gebelik yaşamış olduğu, 3'ünün çalışma esnasında gebe olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1. İndeks PPROM Olgularının Tanımlayıcı Özellikler ve Dağılımları (n=151)

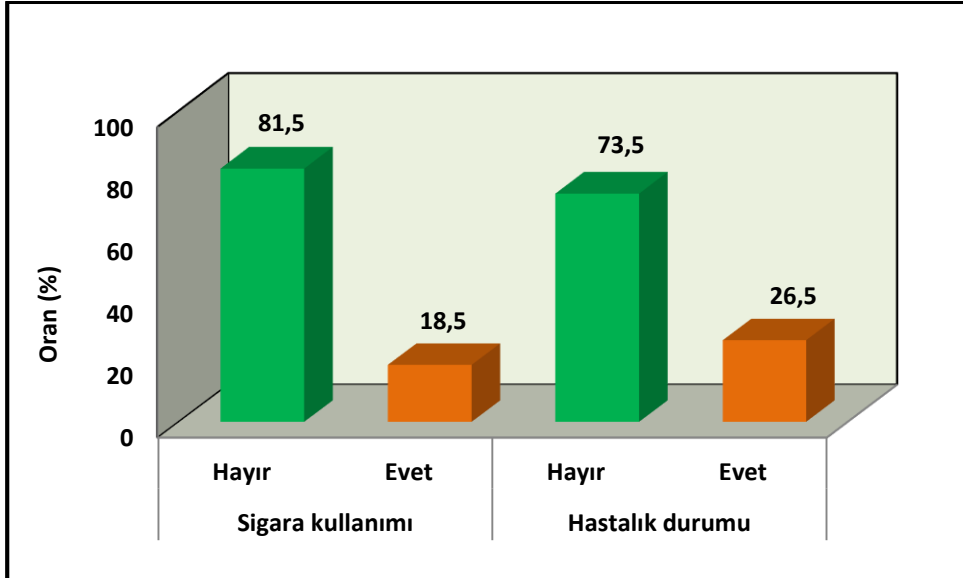
		n (%)
Medeni hal	Bekâr	8 (5,3)
	Evli	143 (94,7)
Sosyal durum	Ev hanımı	113 (74,8)
	Çalışan/ Üniversite Mezunu	38 (25,2)
Doğum yeri	Akdeniz Bölgesi	1 (0,7)
	Ege Bölgesi	5 (3,3)
	Marmara Bölgesi	118 (78,1)
	Karadeniz Bölgesi	10 (6,6)
	İç Anadolu	2 (1,3)
	Doğu Anadolu	8 (5,4)
	Güneydoğu Anadolu	5 (3,3)
	Yurtdışı	2 (1,3)
Sigara kullanımı	Hayır	123 (81,5)
	Evet	28 (18,5)
Özgeçmiş	Ek hastalık yok	111 (73,5)
	Ek hastalık var	40 (26,5)
	Hipotroidi	17 (42,5)
	Tekrarlayan Gebelik Kaybı	6 (15,0)
	İTP	3 (7,5)
	DM	2 (5,0)
	Tek böbrek	1 (2,5)
	HPV + Servikal neoplazi	1 (2,5)
	Talasemi	1 (2,5)
	Anevrizma öyküsü	1 (2,5)
	Anemi	1 (2,5)
	Hipogonadotropik-	1 (2,5)
	Hipogonadizm	
	Polinöropati	1 (2,5)
	Epilepsi	1 (2,5)
	Serklaaj öyküsü	1 (2,5)
	Aritmi	1 (2,5)
	Hidronefroz	1 (2,5)
	SLE	1 (2,5)

Olguların %5,3'ünün (n=8) resmi nikahı yoktu, %94,7'sinin (n=143) resmi nikahı vardı. Ev hanımı/çalışmayan oranı %74,8 (n=113), çalışan/üniversite mezunu oranı %25,2 (n=38) saptanmıştır. Doğum yerlerine ilişkin ayrıntılı dağılım Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Medeni durum ve sosyal durum dağılımı

Sigara kullanımı incelendiğinde; %81,5 hastanın (n=123) sigara kullanmadığı, %18,5'inin (n=28) ise kullandığı görülmüştür. Olguların %26,5'inin (n=40) özgeçmişinde ek hastalık bulunmaktadır. Özgeçmişler incelendiğinde; en çok hipotroidi (%42,5) ve tekrarlayan gebelik kaybı (%15) olduğu saptanmıştır.



Şekil 3. Sigara kullanımı ve özgeçmiş durumu dağılımı

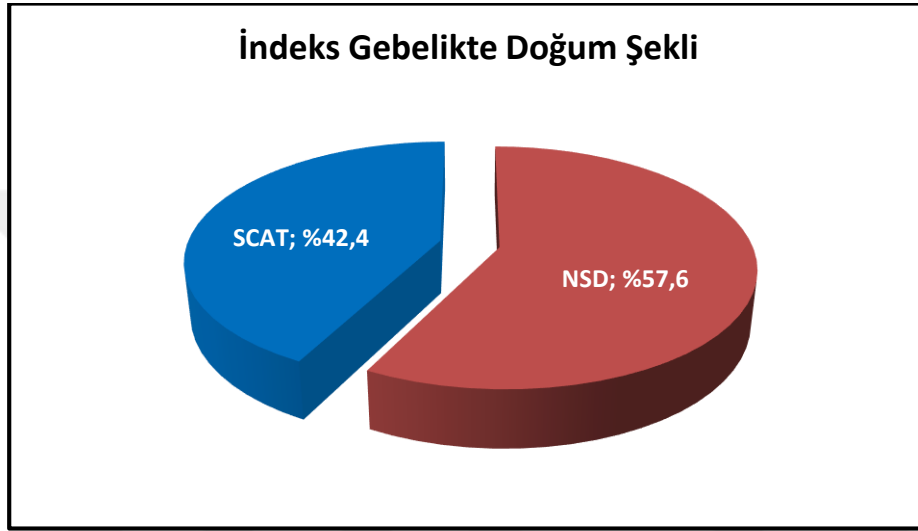
Tablo 2. İndeks Gebelikteki Özellikler ve Dağılımları (n=151)

		n (%)
Anne yaşı (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-42 (28)
	<i>Ort±Ss</i>	28,04±6,12
Anne VKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17-44 (26)
	<i>Ort±Ss</i>	27,45±5,45
PPROM haftası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-36 (33)
	<i>Ort±Ss</i>	31,64±4,66
Doğum haftası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-36 (34)
	<i>Ort±Ss</i>	32,07±4,42
Latensi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-33 (1)
	<i>Ort±Ss</i>	3,32±6,08
Doğum şekli	NSD	87 (57,6)
	SCAT	64 (42,4)
İndüksiyon	Yok	110 (72,8)
	Var	41 (27,2)
Prezentasyon	Baş	123 (81,5)
	Makat	23 (15,2)
	Transvers	5 (3,3)
Komplikasyon	Yok	134 (88,7)
	Plasenta dekolmanı	2 (1,4)
	Akut fetal disstres	4 (2,6)
	Klinik koryoamniyonit	11 (7,3)
Bebek cinsiyeti (n=143)	Kız	67 (46,9)
	Erkek	76 (53,1)
Neonatal ölüm (n=135)	Yok	131 (97,0)
	Var	4 (3,0)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış	Yok	62 (41,1)
	Var	89 (58,9)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (gün) (n=89)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-82 (8)
	<i>Ort±Ss</i>	14,40±17,85

İndeks gebelikte anne yaşları 15 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama 28,04±6,12 yıl; VKİ ölçümleri 17 ile 44 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 27,45±5,45 kg/m² saptanmıştır.

İndeks gebelikte PPROM haftası 20 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalama $31,64 \pm 4,66$ hafta; doğum haftası 20 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalama $32,07 \pm 4,42$ haftadır; latensi süresi 0 ile 33 gün arasında değişmekte olup, ortalama $3,32 \pm 6,08$ gündür.

İndeks gebelikteki doğum şekli incelendiğinde; %57,6 (n=87) NSD, %42,4 (n=64) SCAT olduğu görülmüştür. %27,2 (n=41) hastaya indüksiyon verilmiştir. Prezentasyon %81,5 hastada (n=123) baş, %15,2'sinde (n=23) makat ve %3,3'ünde (n=5) transvers şeklidir.



Şekil 4. İndeks gebelikte doğum şekli dağılımı

Olguların %88,7'sinde (n=134) komplikasyon gözlenmezken; %1,4'ünde (n=2) plasenta dekolmanı, %2,6'sında (n=4) akut fetal distres ve %7,3'ünde (n=11) klinik koryoamniyonit oluşmuştur.

Yenidoğanların %46,9'u (n=67) kız, %53,1'i (n=76) erkektir; %3,0'ünde (n=4) neonatal ölüm gözlenmiştir.

Yoğun bakıma yatış yapan bebek oranı %58,9 (n=89) olarak bulunmuştur. Yatış süreleri 2 ile 82 gün arasında değişmekte olup, ortalama $14,40 \pm 17,85$ gündür.

Tablo 3. İndeks Gebelikteki Hastaneye Yatış Sırasında ve Doğum Öncesi Yapılan Ölçümlerinin Dağılımları (n=151)

		n (%)
Yatışta WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6800-25000 uL (12300)
	<i>Ort±Ss</i>	12578,68±3161,18 uL
Yatışta CRP (n=144)	Negatif	69 (47,9)
	Pozitif	75 (52,1)
Yatışta AFİ	<8 cm	83 (55,0)
	8-25 cm	66 (43,7)
	>25 cm	2 (1,3)
Servikal uzunluk (n=118)	<20 mm	85 (72,0)
	20-25 mm	8 (6,8)
	>25 mm	25 (21,2)
Lökore	Yok	145 (96,0)
	Var	6 (4,0)
Doğum öncesi WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6600-34020 uL (12700)
	<i>Ort±Ss</i>	13283,18±3952,32 uL
Doğum öncesi CRP (n=144)	Negatif	67 (46,5)
	Pozitif	77 (53,5)
Doğum öncesi AFİ	<8 cm	106 (70,2)
	8-25 cm	44 (29,1)
	>25 cm	1 (0,7)
EFW (n=144)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	210-3360 gr (2185)
	<i>Ort±Ss</i>	2072,03±719,54 gr

İndeks gebelik PPRM gelişikten sonra hastaların hastaneye ilk yatışları esnasında yapılan tetkiklerinde WBC ölçümleri 6800 uL ile 25000 uL arasında değişmekte olup, ortalama 12578,68±3161,18 uL'dir. CRP %47,9'unda (n=69) negatifken, %52,1'inde (n=75) pozitifdir. AFİ %55,0'inde (n=83) 8 cm'den düşük, %43,7'sinde (n=66) 8-25 cm arasında, %1,3'ünde (n=2) 25cm'den fazladır.

Servikal uzunluk ölçümleri %72,0'sinde (n=85) 20 mm'den kısa, %6,8'inde (n=8) 20-25 mm arasında, %21,2'sinde (n=25) 25 mm üzerindedir. Lökore oranı %4,0 (n=6) olarak bulunmuştur.

Doğum öncesi son yapılan tetkiklerdeki WBC ölçümleri 6600 ile 34020 uL arasında değişmekte olup, ortalama 13283,18±3952,32 uL'dir. CRP %46,5'inde (n=67) negatifken, %53,5'inde (n=77) pozitifdir. AFİ %70,2'sinde (n=106) 8 cm'den az, %29,1'inde (n=44) 8-25 cm arasında, %0,7'sinde (n=1) 25 cm'den fazladır.

EFW ölçümleri 210 ile 3360 gr arasında değişmekte olup, ortalama $2072,03 \pm 719,54$ gr olarak saptanmıştır.

Tablo 4. PPRom Olan Gebelikte Alınan Tedavilere İlişkin Dağılımlar (n=151)

		n (%)
Antenatal steroid	Yapılmadı	66 (43,7)
	PPROM öncesi yapıldı	10 (6,6)
	PPROM sonrası yapıldı	75 (49,7)
Nöroprotektif MGSO4	Yapılmadı	141 (93,4)
	PPROM sonrası yapıldı	10 (6,6)
Tokolitik	Yapılmadı	94 (62,3)
	PPROM öncesi yapıldı	10 (6,6)
	PPROM sonrası yapıldı	47 (31,1)
Antibiyotik	Yapılmadı	30 (19,9)
	PPROM öncesi yapıldı	7 (4,6)
	PPROM sonrası yapıldı	114 (75,5)

Antenatal steroid olguların %43,7'sine (n=66) yapılmazken; %6,6'sına (n=10) PPRom öncesi, %49,7'sine (n=75) PPRom geliştikten sonra yapılmıştır.

Nöroprotektif MGSO4 olguların %93,4'üne (n=141) yapılmazken; %6,6'sına (n=10) PPRom sonrası yapılmıştır.

Tokolitik ajanlar olguların %62,3'üne (n=94) kullanılmazken; %6,6'sında (n=10) PPRom öncesi, %31,1'ine (n=47) PPRom sonrası kullanılmıştır.

Antibiyotik olguların %19,9'una (n=30) yapılmazken; %4,6'sı (n=7) PPRom gerçekleşmeden önce alırken, %75,5'ine (n=114) PPRom gerçekleştikten sonra verilmiştir.

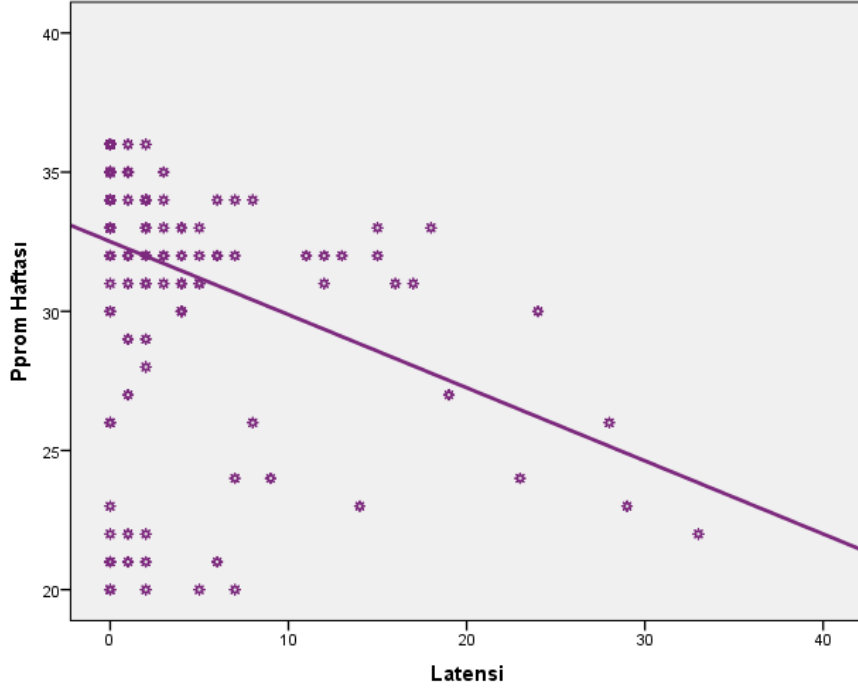
Tablo 5. Latensi Süreleri ile İndeks Gebelikteki PPRom Haftası ve İndeks Gebelikte Hastaneye Yatıştaki WBC Ölçümlerinin İlişkisi

		Latensi süresi (gün)
PPROM haftası	r	-0,516
	p	0,001**
	n	151
Yatıştaki WBC	r	-0,014
	p	0,862
	n	151

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

**p<0,01

İndeks gebelikteki PPRom haftası ile latensi süresi arasında negatif yönlü (PPROM haftası yükseldikçe latensi süresi düşen) 0,516 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,516$; $p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 5. PPRom haftası ile latensi süresi ilişkisi

İndeks gebelikte PPRom sonrası hastaneye yatıştaki WBC ölçümü ile latensi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Latensi Süreleri ile İndeks Gebelikte Sigara Kullanımı, Özgeçmişteki Hastalık Durumu ve Yatış AFI İlişkisi

<i>n=151</i>		<i>n</i>	Latensi süresi (gün)		<i>p</i>
			Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Sigara kullanımı	Hayır	123	0-33 (1)	3,82±6,60	^b 0,089
	Evet	28	0-6 (0)	1,11±1,62	
Hastalık durumu	Hayır	111	0-29 (0)	3,18±5,89	^b 0,373
	Evet	40	0-33 (1,5)	3,70±6,66	
Yatış AFI	<8	83	0-33 (0)	3,22±6,55	^b 0,541
	8-25	66	0-24 (1)	3,45±5,59	
	*>25	2	2-4 (3)	3,00±1,41	

*Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dahil edilememiştir.

^bMann Whitney U Test

İndeks gebeliklerde sigara kullanımı ve özgeçmişteki ek hastalık varlığına göre latensi süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

İndeks gebeliklerin yatışta ölçülen AFI değerine göre latensi süresi istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. PPROM Sonrasındaki Gebelik Özellikleri ve Dağılımları (n=68)

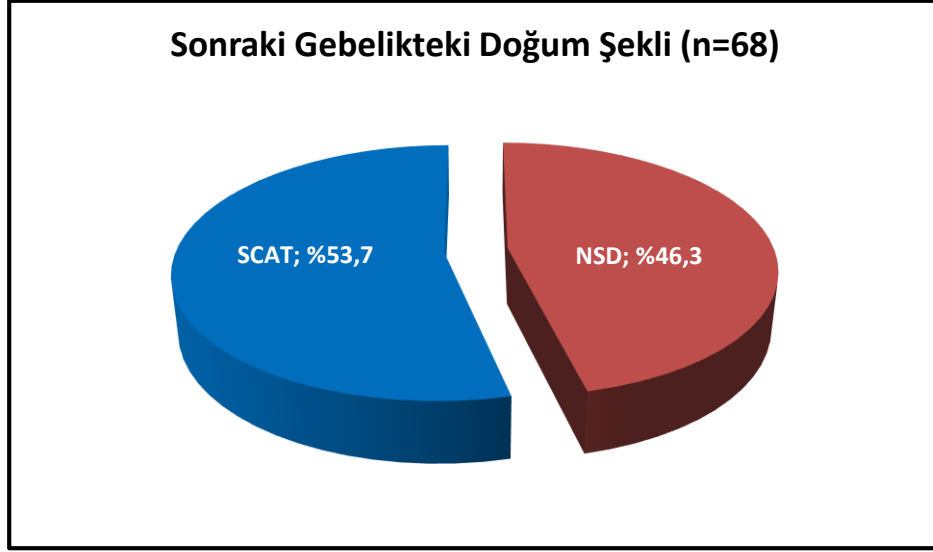
		n (%)
Sonraki gebelik durumu	Yok	80 (53,0)
	Var	71 (47,0)
Devam eden gebelik durumu (n=71)		3 (4,2)
Anne yaşı (yıl) (n=71)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18-42 (28)
	<i>Ort±Ss</i>	28,93±5,75
Sonraki doğuma kadar geçen süre (ay) (n=71)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-75 (35)
	<i>Ort±Ss</i>	35,58±18,58
Missed Abortus (n=68)		13 (19,1)
Ektopik gebelik (n=68)		1 (1,5)
Doğum şekli (n=68)	NSD	25 (46,3)
	SCAT	29 (53,7)
Doğum haftası (n=54)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	16-41 (38,5)
	<i>Ort±Ss</i>	36,85±4,68
İndüksiyon (n=54)	Yok	40 (74,1)
	Var	14 (25,9)
Prezentasyon (n=54)	Baş	49 (90,7)
	Makat	4 (7,4)
	Transvers	1 (1,9)
EFW (n=52)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1200-3970 gr (3000)
	<i>Ort±Ss</i>	2944,62±569,15 gr

Olguların %47,0'si (n=71) PPROM sonrası gebelik yaşamıştır. Çalışma sırasında sonraki gebeliği devam eden olgu oranı %4,2 (n=3) olarak bulunmuştur.

PPROM sonrasındaki gebelik esnasında anne yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama 28,93±5,75 yıldır. PPROM olan gebeliğe ait doğumdan sonraki doğuma kadar geçen süreler 12 ile 75 ay arasında değişmekte olup, ortalama 35,58±18,58 aydır.

Sonraki gebeliklerin %19,1'inde (n=13) missed abortus, %1,5'inde (n=1) ektopik gebelik oluşmuştur.

PPROM sonrasındaki gebeliklerin doğum şekilleri incelendiğinde; %46,3 (n=25) NSD, %53,7 (n=29) SCAT ile doğum yaptığı görülmüştür. Doğum haftaları 16 ile 41 arasında değişmekte olup, ortalama 36,85±4,68'dir.



Şekil 6. Sonraki gebelikte doğum şekli dağılımı

Sonraki gebeliklerde indüksiyon oranı %25,9 (n=14) olarak bulunmuştur. Prezantasyon %90,7'sinde (n=49) baş, %7,4'ünde (n=4) makat ve %1,9'unda (n=1) transvers şeklidir.

Sonraki gebelikte EFW ölçümleri 1200 ile 3970 gr arasında değişmekte olup, ortalama 2944,62±569,15 gr saptanmıştır.

PPROM gelişen hastaların sonraki gebeliklerinde gebeliğin hipertansif durumları oluşmamıştır.

Tablo 8. Sonraki Gebelikte Erken Membran Ruptürü Dağılımları

n=68	n (%)
PROM (37 hafta üzeri)	10 (14,7)
PPROM (24-37 hafta arası)	7 (10,3)
24 hafta altında PPRM	2 (2,9)
TOPLAM	19 (27,9)

PPROM sonrası yaşanan gebeliklerin %14,7'sinde (n=10) PROM, %10,3'ünde (n=7) 24-37 hafta arası PPRM, %2,9'unda (n=2) 24 hafta altında PPRM saptanmıştır. Bu sonuçlardan elde edilen verilere göre PPRM sonrasındaki gebeliklerde olguların %72,1'inde (n=49) EMR gelişmediği, %27,9'unda (n=19) ise EMR (PROM ve PPRM) rekürrensi ve %13,2'sinde (n=9) PPRM rekürrensi olduğu görülmüştür.

Tablo 9. İndeks Doğum Özelliklerine Göre Sonraki Gebelikte PPRM Durumunun Değerlendirmesi (n=68)

<i>n=68</i>		PPROM (-) (n=59)	PPROM (+) (n=9)	<i>p</i>
Sigara kullanımı	Hayır	51 (87,9)	7 (12,1)	^a 0,611
	Evet	8 (80,0)	2 (20,0)	
Hastalık durumu	Yok	43 (84,3)	8 (15,7)	^a 0,412
	Var	16 (94,1)	1 (5,9)	
İndeks gebelik PPRM haftası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-36 (33)	32-36 (35)	^b 0,049*
	<i>Ort±Ss</i>	30,97±5,48	34,56±1,42	
İndeks gebelik doğum haftası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-36 (34)	34-36 (35)	^b 0,014*
	<i>Ort±Ss</i>	31,32±5,23	35,00±0,87	
Latensi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-33 (0)	0-15 (0)	^b 0,688
	<i>Ort±Ss</i>	2,92±6,09	3,22±6,14	
İndeks gebelikte yatış WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7150-23800 (12300)	8620-15680 (12400)	^b 0,978
	<i>Ort±Ss</i>	12409,15±2835,60	12095,56±2007,93	
İndeks gebelikte yatış CRP	Negatif	25 (92,6)	2 (7,4)	^a 0,282
	Pozitif	30 (81,1)	7 (18,9)	
İndeks gebelikte doğum WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7570-34020 (12500)	8620-15680 (12400)	^b 0,664
	<i>Ort±Ss</i>	13211,36±4387,32	12050,00±2020,63	
İndeks gebelikte doğum CRP	Negatif	28 (93,3)	2 (6,7)	^a 0,156
	Pozitif	27 (79,4)	7 (20,6)	
Antibiyotik kullanımı	Yapılmadı	13 (81,3)	3 (18,7)	^d 0,513
	PPROM öncesi	1 (100)	0 (0)	
	PPROM sonrası	45 (88,2)	6 (11,8)	
İki gebelik arası kadar geçen süre (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-72 (29)	24-75 (44)	^b 0,015*
	<i>Ort±Ss</i>	33,00±17,44	49,11±18,22	

^aFisher's Exact Test

^bMann Whitney U Test

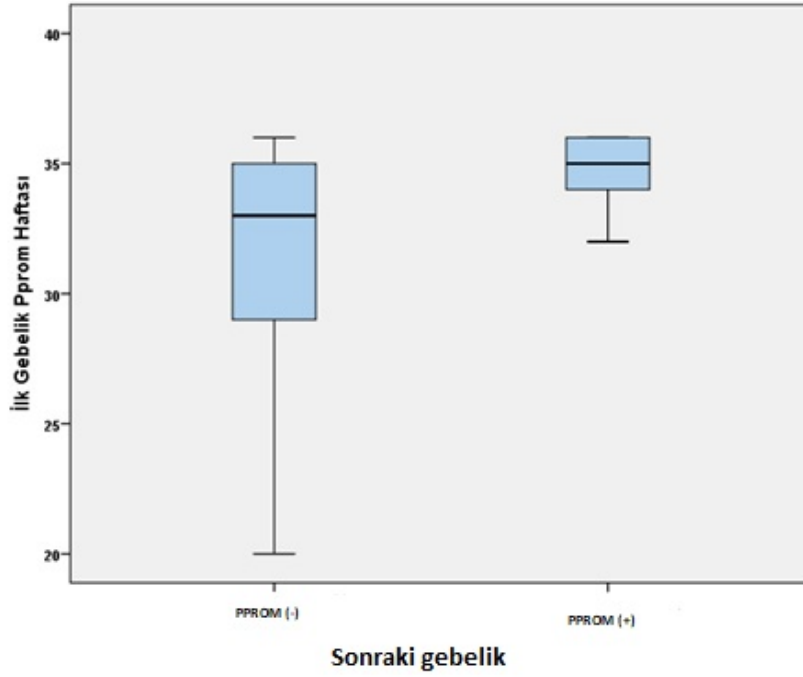
^dFiher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,05

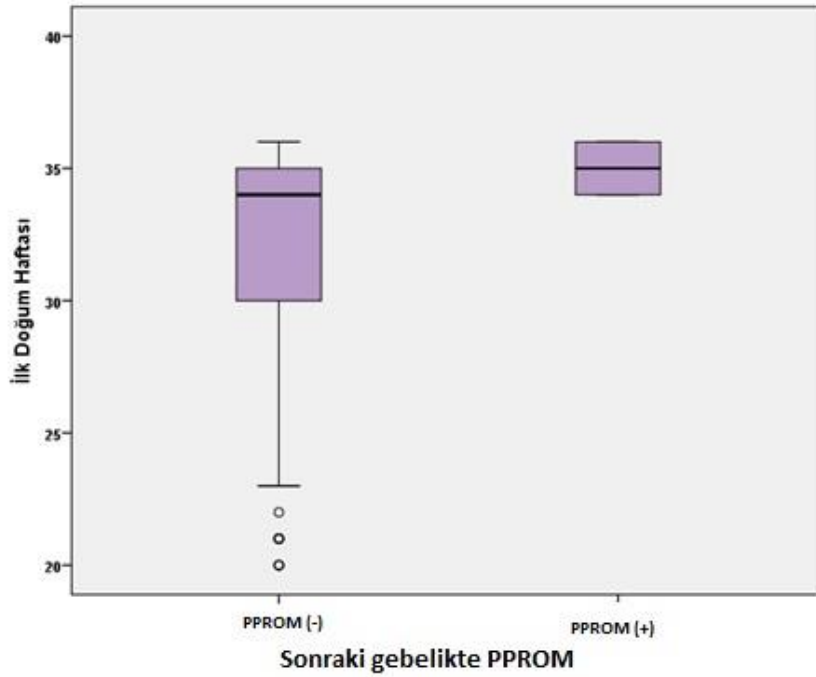
Sigara kullanımı ve özgeçmişteki ek hastalık durumuna göre sonraki gebelikte PPRM gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemektedir (p>0,05).

Sonraki gebelikte PPRM olan olguların indeks gebelikteki PPRM haftası, PPRM olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,049; p<0,05).



Şekil 7. Sonraki gebelikte PPROM varlığına göre indeks gebelikte PPROM haftalarının dağılımı

Sonraki gebelikte PPROM olan olguların indeks gebelikteki doğum haftası, PPROM olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$).



Şekil 8. Sonraki gebelikte PPROM varlığına göre indeks gebelikteki doğum haftalarının dağılımı

Sonraki gebelikte PPRM olan ve olmayan olguların indeks gebelikteki latensi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikte PPRM olan ve olmayan olguların indeks gebeliklerinde hastaneye yatıştaki WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikteki PPRM varlığı ile indeks gebelikteki hastaneye yatıştaki CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikte PPRM olan ve olmayan olguların indeks gebelikte doğum öncesi bakılan WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikteki PPRM ile indeks gebelikte doğum öncesi bakılan CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikte PPRM gelişimi ile indeks gebelikte antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikte PPRM olan olgularda iki doğum arası geçen süre, PPRM olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$).

Tablo 10. İki Gebelik Arası Geçen Süre ile PPRM ve Doğum Haftalarının İlişkisi

		İkinci doğuma kadar geçen süre (ay)
PPROM haftası	r	0,074
	p	0,541
	n	71
İndeks doğum haftası	r	0,041
	p	0,737
	n	71
Sonraki doğum haftası	r	-0,131
	p	0,345
	n	54

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı.

İndeks gebelik PPRM haftası ile PPRM olan doğumdan sonraki doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

İndeks gebelik doğum haftası ile indeks doğumdan sonraki doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonraki gebelikteki doğum haftası ile iki gebelik arasında geçen süre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Sonraki Gebelikteki Doğum Haftası ile İndeks Gebelikteki PPROM ve Doğum Haftalarının İlişkisi

		Sonraki doğum haftası
PPROM haftası	r	-0,115
	p	0,406
	n	54
İndeks doğum haftası	r	-0,138
	p	0,319
	n	54

r:Spearman's Korelasyon Katsayısı

İndeks gebelikteki PPROM haftası ile sonraki gebeliğin doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

İndeks gebeliğin doğum haftası ile sonraki gebeliğin doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Sonraki Doğum Haftası ile Sigara Kullanımı, Ek Hastalık Durumu ve İndeks Gebelikte Antibiyotik Kullanımının İlişkisi (n=54)

		Sonraki gebelikte doğum haftası			
n=54		n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	p
Sigara kullanımı	Hayır	48	16-41 (39)	36,88±4,89	^b0,337
	Evet	6	33-40 (36,5)	36,67±2,58	
Ek Hastalık durumu	Hayır	39	16-41 (38)	36,28±5,32	^b0,181
	Evet	15	33-40 (39)	38,33±1,68	
Antibiyotik	Yapılmadı	14	16-39 (37)	35,86±5,93	^b0,083
	[†] Prom öncesi	1	30-30 (30)	30,00±0	
	Prom sonrası	39	18-41 (39)	37,38±4,07	

[†]Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dahil edilememiştir.

^bMann Whitney U Test

Sigara kullanımı ve ek hastalık durumuna göre sonraki gebelikteki doğum haftası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

İndeks gebelikte hastaneye yatışta ölçülen AFI düzeyine göre sonraki gebelikteki doğum haftası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 13. İndeks ve Sonraki Gebelikteki EFW Ölçümlerini İlişkisi

Sonraki gebelikte EFW		
İndeks gebelikte EFW	r	0,008
	p	0,955
	n	49

r:Spearman's Korelasyon Katsayısı

İndeks gebelikteki EFW ölçümleri ile sonraki gebelikteki EFW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 20-37 haftalar arasında erken membran rüptürü ile başvuran hastaların bir sonraki gebelik sonuçlarını inceledik. Bu yıllar arasında hastanemizde toplamda 4237 doğum oldu. Çalışma kriterlerimizi karşılayan hasta sayısı 201'di. Bu hastaların 50 tanesine ulaşamadığı için çalışmamıza PPRM gelişmiş 151 kadını dahil ettik. Bu hastaların 71 tanesinin sonraki gebeliği mevcuttu ve 3 hasta çalışmamız sırasında gebeydi.

ACOG yayınlanan son kılavuzunda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki PPRM ile komplike gebelik oranını %3 olarak vermiştir. Bizim çalışmamızda Trakya Bölgesi'nde hastanemizde gerçekleşen tüm doğumlar içerisinde PPRM ile komplike gebelik oranını %4,7 (n=201) olarak bulduk.

Özgeçmişlere bakıldığında hastaların %42,5'unda (n=17) hipotiroidi ve %15 (n=6) oranında tekrarlayan gebelik kaybı olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada PPRM gerçekleşen 151 hastada sigara kullanma oranı %18,5 (n=28) olarak saptandı. Aris ve ark. PPRM olan gebelikte sigara kullanımını %23,5 olarak bildirmiştir(25). Getahun ve ark. ise %36,1 olarak vermiştir(26). England MC ve ark. yaptıkları çalışmada ağır sigara içiminin (günlük 10 sigaradan fazla) PPRM için risk faktörü olduğunu saptamıştır(27). Biz çalışmamızda PPRM olan hastaların sadece sigara kullanıcısı olup olmadığını araştırdık. Ancak günlük kullanım miktarlarını sorgulamadık.

Bizim çalışmamızda ilk gebelikte PPRM haftası 20 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalama $31,64 \pm 4,66$; doğum haftası 20 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalama $32,07 \pm 4,42$ haftadır. Hastanemizde hastalar 34. haftaya ulaştıklarında veya 34. hafta üzerinde PPRM

gerçekleştğinde doğum eylemi indüksiyon ile başlatılmıştır. 20-22. haftalar arasında anhidramnios olan gebelikler ile terminasyon ile sonlandırılmıştır.

Çalışmamızda PPRM gerçekleşen %43,7 hastaya antenatal steroid yapılmamış olduğu görülmüştür. Bunun sebebi çalışmamıza 20-24 hafta arası (viabilite öncesi) (n=18) ve 35-37 hafta arası (n=49) gebelerin dahil edilmiş olması ve bazı hastalarda antenatal steroid yapılamadan doğumun gerçekleşmesidir.

Çalışmamızda PPRM gerçekleşen gebeliklerde latensi süresi 0 ile 33 gün arasında değişmekte olup, ortalama $3,32 \pm 6,08$ gün olarak bulunmuştur. Asrat ve ark. indeks gebeliğin latensi periyodunu $5,5 \pm 14,6$ gün olarak bildirilmiştir(28). İlk gebelikteki PPRM haftası ile latensi süresi arasında negatif yönlü (PPRM haftası yükseldikçe latensi süresi düşen) 0,516 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,516; p=0,001; p<0,01). Melamed ve ark. yaptıkları çalışmada 34 haftanın altında meydana gelen PPRM'da latensi süresinin gestasyonel yaş ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir(29). Bu bizim çalışmamızdaki verileri desteklemektedir. Çalışmamıza 34-36 hasta arası PPRM olan hastalar da dahil edilmiştir ancak bu hastaların ya spontan olarak doğum eylemleri başlamıştır ya da doğum eylemi indüklenmiştir. 20-22 haftalar arasında anhidramnios olan gebelikler ise termine edilmiştir.

PPRM'da tokolitik kullanımı tartışmalı bir konudur. Tokolitik kullanımının latensi süresini uzattığı bilinmektedir. Ancak bununla birlikte gizli bir intrauterin infeksiyonun bulgularını maskeleydiği korkusunu beraberinde getirmektedir. Mackeen ve ark.'ın 2014 yılında yaptıkları Cochrane incelemesinde PPRM olan hastalarda tokolitik tedavinin neonatal veya maternal faydasının olmadığı ve bunun yanında maternal koryoamniyonit riskinin arttığı sonucuna varmıştır(30). Ancak incelenen çalışmaların tümünde hastalar tokolizle sağlanan latensi periyodunda rutin olarak kortikosteroid ve antibiyotik almamıştır. Bu nedenle latensi süresince bu standart tedaviyi alan hastaların dahil edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %6,6'sı (n=10) PPRM gelişmeden önce başka sebepler ile tokolitik kullanıyordu ve %31,1'i (n=47) PPRM sonrası tokolitik ajan kullanmıştı. Tokolitik kullanıldığı süre boyunca hastalar antibiyoterapi almış ve antenatal steroidleri yapmıştı.

Çalışmaya dahil edilen olguların %47'sinde (n=71) PPRM sonrası ikinci gebelik mevcuttu. 3 hasta çalışmamız sırasında gebeydi.

Hastaların demografik özellikleri ile sonraki gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Özgeçmişteki hastalıklar ile sonraki gebelikteki PPRM rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu konu ile ilgili daha detaylı çalışmalara

ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Sigara kullanımı ile sonraki gebelikte PPRom rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

İlk gebelikte PPRom olan hastaların bir sonraki gebeliklerinde missed abortus oranını %19,1 (n=13) ve ektopik gebelik oranını %1,5 (n=1) olarak bulduk. Aris ve ark. yaptıkları çalışmada missed abortus oranını %12,4 ve ektopik gebelik oranını %1 olarak bulmuştur (25). Aris ve ark. sonraki gebelikteki gebeliğin hipertansif durumularını %4 olarak bulmuştur ancak bizim çalışmamızda hiçbir hastada sonraki gebelikte hipertansif hastalık gelişmemiştir. Aris ve ark.'ın yaptıkları çalışmaya 1174 hasta dahil etmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıkların sebebinin örneklem büyüklüğü arasındaki fark olduğunu düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda sonraki gebelikte PPRom rekürrens oranını %13,2(n=9) bulduk. Aris ve ark. ilk gebeliğinde PPRom olan hastalarda sonraki gebelikteki rekürrens oranını %14,3 olarak bildirmiştir (25). Lee T. ve ark. yaptıkları çalışmada ilk gebeliklerinde PPRom olan hastaların sonraki gebeliklerindeki PPRom oranını %16,7 olarak bulmuştur (31). Shen TT ve ark. yaptıkları çalışmada PPRom olan hastalarda rekürrens oranını %7,1 olarak bulmuştur (32) Naeye yaptığı çalışmada ilk gebeliğinde PPRom olan hastaların ikinci gebelikte PPRom rekürrens oranını %21 olarak bulmuştur (33). S. Mazaki-Tovi ve ark. yaptıkları çalışmada terme ulaşan bir gebelik sonrasındaki gebelikte PPRom riskini %4 olarak vermiş ancak ilk gebeliğinde PPRom olan hastalarda bu riski %21 olduğunu bildirmiştir (34). Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıkların sebebini her çalışmaya alınan örneklem sayısının farklılığı olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanı sıra çalışmalar ABD'nin farklı bölgelerinde ve Kuzeydoğu İskoşya'da yapılmış olup etyopetogenezi bölgesel farklılıkların etkileyebileceği de akla gelmektedir. Altta yatan sebeplerin bölgelere göre farklılık gösterip göstermediğine dair daha geniş kapsamlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonraki gebelikte PPRom olan ve olmayan olguların ilk gebelikteki latensi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Asrat ve ark.'ın yaptığı çalışmada indeks gebelikteki latensi periyodunun uzunluğu ve sonraki gebelikteki PPRom rekürrens olasılığı arasında bağlantı gösterilememiştir (28).

Latensi süresinin uzatılmasının beraberinde getirdiği en büyük kaygılardan biri maternal koryoamniyonit riskidir. Laibl ve ark. yaptıkları çalışmada ilk gebeliğinde koryoamniyonit olan hastaların sonraki gebeliklerinde koryoamniyonit riskinin arttığını bildirmiştir(35). Bizim çalışmamızda hastalar latensi süresi boyunca antibiyoterapi almışlardı, ilk gebelikte klinik koryoamniyonit oranı %7,3 olarak saptandı ve hiçbir hastanın sonraki gebeliğinde koryoamniyonit gelişmedi. PPRom sonrası koryoamniyonit gelişen hastaların sonraki gebelik sonuçları ile ilgili literatürde çalışma çok azdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu

sayede ilk gebelikteki latensi periyodu ve sebep olabileceği koryoamniyonitin sonraki gebelikler üzerindeki etkisi anlaşılabilir ve bu durum PPRom yönetiminde değişikliklere neden olabilir.

İlk gebelikteki PPRom ve doğum haftası ile ilk doğumdan sonraki doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sonraki doğum haftası ile ilk doğumdan sonraki doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. İlk gebelikteki PPRom ve doğum haftası ile sonraki doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonraki gebelikte PPRom olan olgularda iki doğum arası geçen süre, PPRom olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$). Gethaun ve ark. yaptıkları çalışmada iki gebelik arasında geçen süre 18 ayın altında olduğunda PPRom riskinin arttığını saptamışlardır ancak Afrikan-Amerikan ırkta süre uzadıkça PPRom riskinin arttığını bildirmişlerdir(26).

Sonraki gebelikte PPRom olan olguların ilk gebeliklerindeki PPRom haftası ($33,53\pm3,61$) ve doğum haftası ($33,89\pm3,43$), sonraki gebelikte PPRom olmayanlardan (PPROM haftası: $30,63\pm5,61$, doğum haftası: $31,00\pm5,35$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Lee T ve ark. indeks gebelikteki PPRom'un meydana geldiği gestasyonel yaş ile sonraki gebelikteki PPRom riski arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemişlerdir ve anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. İndeks gebelik ve sonraki gebelikte PPRom olan gestasyonel yaş arasında da ilişki bulunamamıştır (31). Bizim verilerimiz, ilk gebelikte PPRom haftası büyüdükçe sonraki gebelikteki rekürrens riski artar mı sorusunu akla getirmektedir. Bu durumun nedeni olarak PPRom'un etyopatogenezinin gebelik haftasına göre değişebileceği hipotezi kurulabilir. Romero ve ark.'nın 59 hasta ile yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 25 haftanın altında PPRom meydana gelen hastaların %90'ında intraamniyotik infeksiyon olduğunu ve %64'ünde mikrobiyal infeksiyon olduğunu bulmuşlardır. Ancak 25-33 hafta arasında %50 hastada intraamniyotik infeksiyon ve %18 hastada mikrobiyal infeksiyon görülmüştür. 33 hafta üzerindeki hastalarda PPRom'un intraamniyotik inflamasyon ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (9). Bizim çalışmamızda hastaların ilk gebeliklerindeki latensi süreleri, hastaneye yatıştaki ve doğum öncesi WBC düzeyleri, hastaneye yatıştaki ve doğum öncesi CRP pozitifliği, ilk gebelikte antibiyotik kullanımı ile sonraki gebelikte PPRom rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu veriler de indeks gebelikteki infeksiyon varlığının rekürrens ile ilgili olmayabileceğini akla getirmektedir.

Yaptığımız çalışmada PPRom olan hastaların sonraki gebeliklerinde PPRom riskinin arttığı, PPRom rekürrensi olan hastalarda indeks gebelikte PPRom haftasının rekürrens olmayanlarda göre daha büyük haftalar olduğunu bulduk. Bu veriler ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmaların verileri ışığında tekrarlayan PPRom vakalarının etyopatogeneğinde, PPRom etyolojisiinde en önemli yeri tutan mikrobik infeksiyonların rekürrenste daha az rol oynadığı hipotezini kurduk. Altta yatan nedenlerin aydınlatılması PPRom'un önlenmesi ve rekürrensin azaltılması için gerekli olan önlemlerin alınmasını sağlayacaktır.



SONUÇLAR

Çalışmamızda 20 Şubat 2013 – 30 Nisan 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde 20⁺⁰-36⁺⁶ haftalar arasında PPRM nedeniyle doğum yapan 151 hastayı ve bir sonraki gebelik sonuçlarını inceledik ve aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

1. Çalışmamızda Trakya Bölgesi'nde hastanemizde gerçekleşen tüm doğumlar içerisinde PPRM ile komplike gebelik oranını %4,7 (n=201) olarak bulduk.
2. Olguların %42,5'unda ek hastalık olarak hipotiroidi ve %15'inin özgeçmişinde tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü mevcuttu.
3. Olguların %88,7'sinde (n=134) komplikasyon gözlenmezken; %1,4'ünde (n=2) plasenta dekolmanı, %2,6'sında (n=4) akut fetal distres ve %7,3'ünde (n=11) klinik koryoamniyonit oluşmuştur.
4. Sonraki gebeliği olan olguların %19,1'inde (n=13) missed abortus, %1,5'inde (n=1) ektopik gebelik gelişmiştir.
5. Hastaların sonraki gebeliklerinde PPRM rekürrensi %13,2 olarak bulunmuştur.
6. Bir sonraki gebeliklerinde PPRM olan olguların ilk gebeliklerindeki PPRM haftaları ve doğum haftaları, PPRM olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
7. Sonraki gebelikte PPRM olan olgularda iki doğum arası geçen süre, PPRM olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun saptanmıştır.
8. İlk gebelikteki PPRM haftası ile latensi süresi arasında negatif yönlü (PPRM haftası yükseldikçe latensi süresi düşen) 0,516 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır

ÖZET

Biz bu çalışmamızda Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde 20⁺⁰-36⁺⁶ haftalar arasında preterm prematür membran rüptürü nedeniyle doğum yapan 151 hastayı ve bir sonraki gebelik sonuçlarını inceledik ve bölgemizdeki preterm prematür membran rüptürü rekürrens oranını ve altta yatan etiyopatogeneze yönelik veri elde etmeyi amaçladık.

Toplam 201 preterm prematür membran rüptürü vakasının 71'inin bir sonraki gebeliği mevcuttu. 3 hastanın çalışmamız sırasında gebeliği devam ediyordu. 50 hastaya ulaşamadığımız için çalışmamıza dahil etmedik. Hastanemizde gerçekleşen tüm doğumlar içerisinde preterm prematür membran rüptürü ile komplike gebelik oranını %4,7 (n=201) olarak bulduk. Sonraki gebeliği olan olguların %19,1'inde (n=13) missed abortus, %1,5'inde (n=1) ektopik gebelik gelişmişti. Hastaların sonraki gebeliklerinde preterm prematür membran rüptürü rekürrens oranını %13,2 (n=9) olarak bulduk.

Bir sonraki gebeliklerinde preterm prematür membran rüptürü olan olguların ilk gebeliklerindeki preterm prematür membran rüptürü haftaları ve doğum haftaları, preterm prematür membran rüptürü olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Romero ve ark. yaptıkları çalışmada gebelik haftası ilerledikçe inflamasyonun ve mikrobik infeksiyonun preterm prematür membran rüptürü etiyopatogenezinde çok az yer tuttuğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak bu veriler ışığında preterm prematür membran rüptürü rekürrensi etiyopatogenezinde mikrobik infeksiyonlardan ziyade öncelikli olarak bağ dokusu bozuklukları ve diğer sistemik nedenlerin olabileceğini düşünüyoruz. Bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: PPROM, rekürrens, gebelik yaşı, erken membran rüptürü

SUBSEQUENT PREGNANCY OUTCOMES OF WOMEN WHO HAS HISTORY OF PPROM BETWEEN 20-36 WEEKS OF PREGNANCY AT TRAKYA REGION BETWEEN 2012-2017

SUMMARY

In our study, we investigated subsequent pregnancy outcomes of women who has history of PPROM between 20-36 weeks of pregnancy at Trakya region between 2012-2017. We included 151 women to our study. The aim of this study is to determine recurrency of PPROM at subsequent pregnancy and to find some data about cause of PPROM.

71 of total 201 women with history of PPROM had subsequent pregnancy. 3 of them had pregnancy on going. We couldn't reach 50 of the women, that's why they are not included in our study. 201 women had PPROM at their index pregnancy so PPROM rate of our hospital is found 4,7%. 13 women (19,1%) had missed aboutus, 1 woman (1,5%) had ectopic pregnancy at their subsequent pregnancy. We found that recurrency rate of PPROM at subsequent pregnancy was 13,2% (n=9)

Women who had PPROM at their subsequent pregnancies has statistically higher gestational age at PPROM and birth during index pregnancy than women who didn't have PPROM at their subsequent pregnancies. We couldn't find any connections between PPROM recurrence and WBC count, CRP positivity, antibiyotic useage at index pregnancy. Romero et al. found that the earlier the gestational age at preterm PROM, the higher the frequency of both microbial-associated and sterile intraamniotic inflammation and after 33 weeks of gestation, most cases of preterm PROM were not related to intra-amniotic inflammation at the time of

presentation. In conclusion, we think that PPRM recurrence may not be caused by microbial infections. We believe that further prospective studies are needed to clarify this relationship.

Key words: PPRM, recurrency, subsequent pregnancy, gestational age



KAYNAKLAR

1. Quintero RA, Morales WJ, Kalter CS, Allen M, Mendoza G, Angel JL, et al. Transabdominal intra-amniotic endoscopic assessment of previable premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):71-6.
2. Beckmann MW, Wiegratz I, Dereser MM, Baier P, Born HJ. [Diagnosis of rupture of fetal membranes: comparison of vaginal detection of fetal fibronectin and intra-amnion injection of indigo carmine]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993;53(2):86-91.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16-26.
4. Souza AS, Patriota AF, Guerra GV, Melo BC. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes. *Revista Assoc Med Brasileira* 2016;62(3):269-75.
5. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):914-20.
6. Helmig BR, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Bujold E, Gomez R, et al. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(4):237-46.
7. Vadillo-Ortega F, Estrada-Gutierrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOG* 2005;112(1):19-22.
8. Kacerovsky M, Vrbacky F, Kutova R, Pliskova L, Andrys C, Musilova I, et al. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PloS One* 2015;10(5):e0126884.

9. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(12):1394-409.
10. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178-93.
11. Capece A, Vasieva O, Meher S, Alfirovic Z, Alfirovic A. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. *PloS One* 2014;9(9):e108578.
12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(8):Cd001058.
13. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):471-9.
14. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):71-7.
15. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1130-6.
16. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):211-6.
17. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(3):230-40.
18. Shah DM, Kluckow M. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Journal of paediatrics and child health*. 2011;47(6):340-5.
19. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med* 2017;376(7):617-28.
20. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306(21):2348-58.
21. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol* 2017;130(4):e187-e99.
22. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(2):388-93.
23. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;375(5):486-7.

24. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):Cd004661.
25. Aris IM, Logan S, Lim C, Choolani M, Biswas A, Bhattacharya S. Preterm prelabour rupture of membranes: a retrospective cohort study of association with adverse outcome in subsequent pregnancy. *BJOG* 2017;124(11):1698-707.
26. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):570.e1-6.
27. England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. *Am J Perinatol* 2013;30(10):821-6.
28. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers CV, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 1):1111-5.
29. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(11):1051-6.
30. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2):Cd007062.
31. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):209-13.
32. Shen TT, DeFranco EA, Stamilio DM, Chang JJ, Muglia LJ. A population-based study of race-specific risk for preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):373.e1-7.
33. Naeye RL. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60(1):93-8.
34. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, et al. Recurrent preterm birth. *Seminars Perinatol* 2007;31(3):142-58.
35. Laibl VR, Sheffield JS, Roberts S, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Recurrence of clinical chorioamnionitis in subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1493-7.
36. Hermanns-Le T, Pierard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 2005;27(5):407-10.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/188	
	PROTOKOL ADI	Trakya Bölgesinde 2012-2017 Yılları Arasında 20-36 Haftalar Arasında Erken Membran Ruptürü Öyküsü Olan Hastaların Sonraki Gebelik Sonuçları	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Füsün VAROL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09/11		
	Tarih: 21.05.2018		
Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsün VAROL'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Deniz SÜZME'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.