



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**

**İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği**

**İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi**

**Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN FETAL  
KALBE ETKİSİNİN DOKU DOPPLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşegül BESTEL**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Op. Dr. Ali EKİZ**

**Tez Yöneticisi**

**Doç. Dr. Ali GEDİKBAŞI**

**İSTANBUL - 2017**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime ışık tutan, tez danışmanım Doç. Dr. Ali Gedikbaşı' na, bu yorucu eğitim sürecinde deneyimlerinden çok yararlandığım hocalarım, emekli klinik şefimiz Op. Dr. Cemal Ark' a, emekli eğitim sorumlumuz Op. Dr. Engin Odabaş' a, eğitimim sürecinde yardımlarını esirgemeyen Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. İsmail Özdemir' e, Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Alev Atış Aydın' a, Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İbrahim Polat' a asistanlık eğitimim boyunca her an desteğini hissettiğim Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Gökhan Yıldırım' a, Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Volkan Ülker' e, Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Ceyhan Numanoglu' na, Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Kerem Doğa Seçkin' e teşekkürlerimi ve saygularımı sunarım.*

*Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren bilgisini ve deneyimini cömertçe paylaşan, zorlu asistanlık ve tez sürecimde her türlü sorun ve sıkıntıda yanımda olan Tez Danışmanım Perinatoloji Yan Dal Uzmanı Op. Dr. Ali Ekiz' e özellikle teşekkür ederim.*

*Tezimin verilerini toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve tezimin oluşmasında büyük emeğe sahip Perinatoloji Yan Dal Uzmanı Op. Dr. Deniz Açar' a ve Op. Dr. Aysun Fendal Tunca' ya teşekkür ederim.*

*Eğitimimizde büyük katkıları olan başasistanlarımıza, her birinden çok şey öğrendiğim tüm değerli uzmanlarıma, zorlu çalışma şartlarını çekilebilir kılan, sevgiyle ve özlemlerle anacağım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm ebe, hemşire, anestezi teknisyeni ve diğer hastane personeline ve ameliyathanedeki tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.*

*Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren her zaman desteğini ve arkadaşlığını yanımda hissettiğim Op. Dr. Verda Alpay Türk' e, Op. Dr. Merve Talmaç' a, eşkıdemim Op. Dr. Meriç Kabakçı' ya içtenlikle teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, bugün geldiğim noktada en büyük paya sahip annem Zarife Çiftci, babam Celal Çiftci, abim Erhan Çiftci ve kardeşim Oğuzhan Çiftci' ye sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Ve son olarak, asistanlığımın başladığı ilk günden itibaren yanımda olup tüm ilgi, sevgi ve desteğini bana hissettiren, hayatımı güzelleştiren, sevgili eşim Melih Bestel' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Ayşegül BESTEL*

*İstanbul, 2017*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	xi
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	49
BULGULAR .....	54
TARTIŞMA .....	68
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	73
KAYNAKLAR.....	74
ETİK KURUL ONAYI .....	94

## KISALTMALAR

mmHg: milimetre civa

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

mg: miligram

dl: desilitre

kg: kilogram

m<sup>2</sup>: metrekare

EMR: Erken Membran Ruptürü

PEMR: Preterm Erken Membran Ruptürü

IL: İnterlökin

TNF- Alfa: Tümör Nekroze Eden Faktör- Alfa

Ig: İmmunoglobulin

USG: Ultrasonografi

AFP: Alfa- fetoprotein

NST: Non Stres Test

CRP: C- Reaktif Protein

FBP: Fetal Biofizik Profil

TRH: Tirotropin Serbestleştirici hormon

İM: İntramusküler

NYC Agar: New York City Agar

ng: Nanogram

D: Dimensional

PVL: Periventriküler Lökomalazi

İVH: İntraventriküler Hemoraji

CP: Serebral Palsi

BPD: Bronkopulmoner Displazi

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

PTE: Preterm Eylem

TAT: Trombin / Antitrombin

AKMG: Amniyotik Kavitenin Mikrobiyal İnvazyonu

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu:

PAMG- 1: Plasental Alfa Mikroglobulin- 1

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

AS: Amniyosentez

CMV: Sitomegalovirus

CRL: Baş- popo mesafesi

DM: Diabetes Mellitus

UA: umbilikal arter

MCA: orta serebral arter

FL: Femur uzunluğu

BPD: Bipariyetal Çap

HC: Kafa çevresi

AC: Karın çevresi

EFW: Tahmini Fetal Ağırlık

CRL: Baş-Popo Mesafesi

mHz: mili Hertz

dB: Desibel

E: Erken diyastol akım hızı (erken transvalvuler dolum hızı)

A: Atriyal sistol akım hızı ( Geç transvalvuler dolum hızı)

MPI: Miyokardiyal Performans indeksi

TDI: Doku Doppler görüntülemesi

PI: Pulsatilite indeksi

WMF: Duvar hareket filtresi

LV: Sol Ventrikül

RV: Sağ Ventrikül

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

E' : Erken diyastol annuler hız

A' : Geç diyastol annuler hız

ET: Ejeksiyon zamanı

IVR: İzovolumetrik gevşeme süresi

IVK: İzovolümetrik kasılma süresi

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: EMR ile ilişkili komplikasyonlar

Tablo2 : Doğumda Grup B streptokok profilaksisi için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri.

Tablo 3: İntraamniotik Enfeksiyonun İntrapartum Tedavisinde Kullanılan Antibiotik Rejimleri

Tablo 4: EMR Hastalarının Demografik Özelliklerin Dağılımı

Tablo 5: EMR Hastalarının USG Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 6: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 7: Gruplara Göre USG Değişkenlerinin Değerlendirilmesi

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Canlı doğan infantlarda doğumda gestasyonel yaş (hafta) ile mortalite ilişkisi
- Şekil 2: Canlı doğup yaşatılan bebeklerde meydana gelen komplikasyonlarla gestasyonel yaşın ilişkisi
- Şekil 3: Preterm EMR de önerilen tedavi şeması
- Şekil 4: İntraamniotik Enfeksiyon Patogenezi
- Şekil 5: E ve A dalgalarının hız ölçümü
- Şekil 6: TDI görünümü
- Şekil 7: IVR, IVK ve ET' ölçümleri
- Şekil 8: E' (1) ve A' (2) dalga hız ölçümleri
- Şekil 9: EMR hastalarında IUGR dağılımı
- Şekil 10: Çalışma ve kontrol grubunun parite ile ilişkisi
- Şekil 11: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki EFW ilişkisi
- Şekil 12: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki Umblikal arter PI ilişkisi
- Şekil 13: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E değeri ilişkisi
- Şekil 14: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki A değeri ilişkisi
- Şekil 15: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki IVK değeri ilişkisi
- Şekil 16: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki IVR değeri ilişkisi
- Şekil 17: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki sistol değeri ilişkisi
- Şekil 18: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki TEI değeri ilişkisi
- Şekil 19: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E' değeri ilişkisi
- Şekil 20: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E/E' değeri ilişkisi

## ÖZET

**Amaç:** Prematür preterm membran rüptürü anne fetüslerinde, kardiyak fonksiyonun etkilenip etkilenmediğini fetal myokardiyal doku Doppler görüntüleme (TDI) ile saptamak.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, Temmuz 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde yatan prematür preterm membran rüptürü tanılı gebeler ile gebe polikliniğine antenatal takip için başvuran toplam 63 gebe dahil edildi. Gebeler demografik veriler ve sonografik incelemeleri yapılarak karşılaştırıldı. Çoğul gebeler, viabilite sınırının altında PEMR tanısı olan gebeler, bilinen kromozomal veya yapısal fetal anomalisi olan gebeler, fetal enfeksiyon lehine bulgusu olan gebeler, fetal kalbi etkileyecek diyabet, kolestaz gibi ek medikal hastalığı olan gebeler çalışma dışı tutuldu. Bu hastalar, PEMR grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşları, obstetrik ve jinekolojik anamnezleri, vücut kitle indeksleri, ilk trimester ultrasonlarına göre gestasyonel yaşları kaydedildi. Bütün gebeler sonografik olarak değerlendirilerek, Hadlock metodu ile hesaplanan tahmini fetal ağırlıkları, karın çevreleri, umbilikal arter Doppleri pulsatilite indeksi değerleri kaydedildi. Fetal kardiyak inceleme tüm gebelerde pulse Doppler ve doku Doppler görüntüleme ile yapıldı. Fetal kalp apikal veya bazal dört oda görünümünde değerlendirildi. Pulse Doppler ile triküspit kapağın erken (E) ve geç (A) transvalvuler dolum hızları ölçülerek kaydedildi. E/A oranı hesaplandı. Myokard dokusunun doku Doppleri ile analizinde, triküspit kapak anülüsünün sağ ventrikülle birleştiği yerden elde edilen trasede, izovolümetrik kontraksiyon dalgasının süresi (IVK), ejeksiyon zamanı (ET), ve izovolümetrik gevşeme süresi (IVR) ölçülerek kaydedildi. Myokardiyal performans indeksi hesaplandı. Erken diyastolik annüler

hız (E') ölçülerek kaydedildi. E değerinin E' değerine oranı (E/E') hesaplandı. Vaka ve kontrol grubu kaydedilen veriler açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bu prospektif çalışmaya, Temmuz 2016- Mart 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi' nde, yaşları 19 ile 39 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 29, 35±6, 73 yıl olan toplam 63 gebe olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan olguların %73, 01' i (n=46) kontrol, %26, 98' i (n=17) vaka grubu olarak saptanmıştır.

Gruplar yaş, gravida, spontan ve indüklenmiş abort sayıları ve gestasyon süreleri açısından karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. VKİ çalışma grubunda ortalama 31, 8±6, 79 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise ortalama 27, 15±3, 98 kg/m<sup>2</sup> saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır (p=0, 001). Parite çalışma grubunda ortalama 1, 47±1, 12, kontrol grubunda ise ortalama 0, 79±0, 74 saptanmış olup istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0, 015). Hastaların ortalama AC persantil ölçümleri çalışma grubunda ortalama 39, 15±24, 58 ve kontrol grubunda ortalama 50, 71±22, 05 olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. (p=0, 161). Yine EFW persantil ölçümleri çalışma grubunda ortalama 29, 14±15, 52, kontrol grubunda ise 45, 82±21, 55 olarak saptanmış olup yine çalışma grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0, 010). Gruplar pulse Doppler incelemesinde E/A değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0, 097). Ancak E ve A değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0, 001, p=0, 005). TDI incelemelerinde ortalama IVK değerleri çalışma grubunda 48, 55±12, 35 ms, kontrol grubunda ise 37, 29±7, 13 ms olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olarak bulunmuştur (p=0, 001). IVR değerleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama 50, 44±10, 48 ms ve 29, 93±6, 69 ms olarak ölçülmüş olup yine çalışma grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0, 001). ET' değerleri çalışma grubunda

ortalama 157, 25±15, 94 ms ve kontrol grubunda ortalama 194, 69±14, 62 ms olarak ölçülmüştür ve çalışma grubunda anlamlı olarak kısa izlenmiştir (p=0, 001). MPI ölçümleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 0, 63±0, 11 ve 0, 34±0, 07 olarak saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0, 001). Yine TDI incelemelerinde ortalama E' değerleri çalışma grubunda ortalama 17, 25±5, 77 cm/s, kontrol grubunda ise ortalama 9, 52±1, 4cm/sn olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda anlamlı olarak kısalmıştır (p=0, 001). E/E' oranları çalışma grubunda 2, 04±0, 82 , kontrol grubunda 4, 12±0, 91 olarak saptanmış olup çalışma grubunda bu oran anlamlı olarak düşük izlenmiştir (p=0, 001). Pulsatilitate indeksi (PI) açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda yüksek PI değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0, 011).

**Sonuçlar:** PERM gebe fetüslerinde myokardiyal doku Doppler görüntüleme ile saptanan sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. TDI, pulse Doppler ile kardiyak değerlendirmeye oranla daha hassas bir araçtır bu nedenle doku Doppler parametreleri kardiyak disfonksiyonu erken evrede belirleyerek erken monitörizasyona olanak sağlar.

**Anahtar kelimeler:**Preterm erken membran rüptürü, fetal kardiyak fonksiyon, doku Doppler görüntüleme, Myokardiyal performans indeksi

## ABSTRACT

**Objective:** To identify the presence of ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging vs conventional echocardiography in preterm premature rupture of fetal membranes (PPROM).

**Methods:** A prospective study in 17 preterm premature rupture of fetal membranes, and in 46 normally grown fetuses between 28 and 34 weeks. Pregnancies with multiple gestation, fetal distress, fetuses that were small for gestational age, and major congenital anomalies were excluded. Fetal echocardiography studies were performed with two-dimensional ultrasound, color Doppler imaging and pulsed Doppler ultrasound. Conventional echocardiography (E/A ratios, outflow tract velocities and myocardial performance index), and tissue Doppler (myocardial peak velocities, E' /A' ratios and myocardial performance index') measurements were performed. Non-parametric statistics were used for comparisons. p value of 0, 05 was considered significant.

**Results:** With conventional echocardiography, fetuses in preterm premature rupture of fetal membranes showed an increase in myocardial performance index but similar values of E/A ratios as compared with controls. Fetuses with preterm PROM had a lower delta A peak velocity, a lower delta E peak velocity in the tricuspid valve compared to those with uncomplicated pregnancies. The delta E/A peak velocity ratio was not significantly different. The main ratio between the E and E' of tricuspid waves in the control fetuses was significantly higher than in fetuses of PPRM.

**Conclusions:** Preterm PROM is associated with changes in fetal cardiac function consistent with increased ventricular compliance. Our findings suggest that fetal cardiac

function is altered in preterm PROM. Tissue Doppler imaging demonstrated the presence of cardiac dysfunction in PPRM.

**Key words:** diastolic dysfunction; preterm prom; fetal echocardiography; color doppler; tissue doppler imaging; myocardial performance index



## GİRİŞ ve AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR) tüm gebeliklerin %5-10' unda görülmektedir (1, 2). Günümüze kadar EMR obstetri uygulamalarındaki en önemli tedavi ikilemlerinden birisi olmuştur. EMR, neonatal yoğun bakım birimine kabul edilmeyi gerektiren prematüre doğum ve neonatal komplikasyonlara en sık neden olan tablodur. EMR ve prematür erken membran rüptürü (PEMR) olan hastaların yönetimi pahalıdır ve klinisyen için önemli bir perinatal ikilemdir. Bir yandan fetusun yaşatılabilirliğini arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer yandan EMR' nin getirdiği; preterm doğum, fetal distres, kord prolapsusu, ablasyo plasenta, fetal ve maternal enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonların gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır (3, 4). PEMR, gebeliğin 37. haftasından önce olan EMR' yi kapsar. Oranı EMR' nin %20-40' ı kadardır ve çoğul gebeliklerde sıklığı ikiye katlanır. PEMR %20-50 oranında erken doğumla birlikte. Yine maternal ve fetal enfeksiyon, fetusta pulmoner hipoplazi, kord prolapsusu, fetal deformite gelişimi ve postnatal endometritis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır. PEMR, %20-50 oranında erken doğumla ilişkili olduğu için prematürüden kaynaklanan neonatal sonuçlardan da sorumludur (4).

Biz bu çalışmamızda, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi' nde yatmakta olan EMR gebe fetüslerinde, literatürde yeni bir kavram olan doku doppleri ile kardiyak fonksiyonel değerlendirmenin, hastanemiz gebe polikliniğinde antenatal takipleri yapılan ve EMR olmayan gebe fetüsleri ile karşılaştırmayı ve EMR olan gebe fetüslerinin kardiyak fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini araştırmayı hedefledik.

# GENEL BİLGİLER

## TERMİNOLOJİ

Erken membran rüptürü (EMR): Gestasyonel yaş gözetilmeksizin koryoamniotik zarların uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eylemi başlamadan önce yırtılarak amnion sıvısının gelmesidir.

Preterm erken membran rüptürü (PEMR, PPROM): 37. gebelik haftasından önce uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eylemi başlamadan, fetal zarların açılarak amniotik sıvının gelmesidir.

Term erken membran rüptürü (PROM): 37. gebelik haftasından sonra uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eylemi başlamadan fetal zarların açılarak amniotik sıvının gelmesidir.

Uzamış erken membran rüptürü: Fetal zarların açılması üzerinden 24 saat veya daha uzun süre geçmesine rağmen uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eyleminin başlamamasıdır.

Amnioreksis: Uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eylemi başlamadan önce veya doğum eyleminin başlamasından sonra fetal zarların yırtılarak amniotik sıvının gelmesidir.

## EMR TANIM VE İNSİDANS

EMR doğum eylemi için gerekli uterin kontraksiyonlar başlamadan önce fetal membranların yırtılması olarak tanımlanır (5, 6). EMR 37. gebelik haftasından önce meydana gelirse preterm erken membran rüptürü (PEMR) olarak adlandırılır. EMR insidansı tüm doğumların % 5-10' unu oluşturmaktadır (7, 8).

EMR' nin %60-80' i term gebelerde, %20-40' ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir. PEMR oranı tüm gebeliklerin %3' ünde görülmekle beraber erken doğumların üçte birinden sorumlu veya ilişkilidir. Çoğul gebeliklerde bu oran daha da artmaktadır (9).

Midtrimester EMR ise tüm gebeliklerin %0, 6-0, 7' sinde gözlenir. PEMR prematür doğumların en sık nedenidir (10). Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. EMR' den doğuma kadar geçen latent süre gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Term gebelikte latent süre genellikle 48 saatten kısa iken preterm olgularda 24 saatten birkaç haftaya kadar sürebilmektedir. Termde doğum eylemi membran rüptürünü takiben 12 saat içinde %50, 24 saat içerisinde %70, 48 saat içinde %85, 72 saat içinde %95 oranında başlar. 33-36. gebelik haftalarında %80' i, 28-32. gebelik haftalarında %70' i ilk 48 saatte başlamaktadır. Termden uzak gebeliklerin %70- %90' ında doğum bir hafta içerisinde başlamaktadır (6, 11-15). 16-26 haftalık gebeliklerinin %57' sinde bir hafta içinde doğum olurken, %22' sinde doğum dört haftaya kadar uzayabilmektedir (15, 16).

## FETAL MEMBRANLAR VE EMR PATOFİZYOLOJİSİ

### Fetal membranlar

Fetal membranlar, fetus ve eklerini çevreleyen içteki amniyon ve dıştaki koriyon olmak üzere 2 katmandan oluşur. Amniyon, amniyon sıvısında yüzen fetusun çevresinde ince ve şeffaf bir kılıf oluşturur. Koriyon ise desidüaya bağlı daha opak ve kalın bir membrandır. Amniyon ve koriyon gebeliğin üçüncü ayına kadar ekzoçölemik kavite ile ayrılırlar ve bundan sonra gebeliğin sonuna kadar birleşik kalırlar (17).

Amniyon bazal membrana bağlı epitel hücrelerinden oluşan ve gebelik haftasıyla kalınlığı değişebilen iç epitel tabakası, dağınık yerleşimli fibroblastların olduğu kalın bir katman olan mezenkimal tabaka, koriyona bitişik olan ve amniyonun koriyona geçişini kolaylaştıran dış ara katman zona spongiosa olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Amniyon membranları birçok hücre grupları içermesine rağmen damar ve sinir yapıları içermez (18).

Amniyon epiteli plasentaya bağlı olan kısmında hücreler kolumnar epitel şeklindeyken desidüaya yaklaştıkça çok katlı yassı epitel halini alır (17, 18). Koriyon ise dışta retiküler ve içte sitotroblastik tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Retiküler tabaka yapısal olarak amniyon mezenkimine benzer ve çoğunlukla fibroblastlar ve makrofajlar tarafından oluşturulur. Bu iki tabakayı da bazal lamina birbirinden ayırır. Ekstravillöz trofoblast olarak da adlandırılan koriyonun sitotroblastik hücreleri diğer tüm trofoblastlar ile benzer yapıdadırlar. Bunların görünümü küçük yuvarlak çoğalan hücrelerden geniş poligonal, iyi diferansiye hücrelere kadar değişebilir. Amniyondan kalın olmasına rağmen fetal membranların gerim kuvvetine çok az katkıda bulunurlar.

Fetal membranların dayanıklılığı kollajenler, fibronektinler ve lamininler içeren ekstraselüler membran proteinleri, metalloproteinlerden ve doku inhibitör metalloproteinazları içeren bir protein diziliminden ve bunların birbirleriyle ilişkilerinden etkilenir. Amniyonun yoğun katmanında başlıca yer alan intersitisyel kollajenler (tip I ve III) fetal membranın bütünlüğünde ve gerim kuvvetinde ana rol oynar (17, 19).

Amniyon yapısındaki kollajenin nereden kaynaklandığı tam olarak net değildir. Mezenkimal ve epitelyal hücreler sentez için katkı sağlarken gebeliğin erken dönemlerinde mezenkimal hücrelerin katkısı daha fazla, gebelik haftası ilerledikçe mezenkimal hücrelerin azalmasıyla epitelyal hücrelerin katkısı da artmaktadır (20). Tip IV ve VII kollajenler ise membranların sağlamlığına katkıda bulunur. Bu kollajenler ekstraselüler matriks bileşenlerini sabitleyici fibrillerle amniyonun bazal membranına bağlarlar (21, 22). Ayrıca laminin ve heparan sulfat proteoglikan gibi bazal membranın diğer içeriklerini tutturarak ve birleştiren iskelet görevini görür (23). Diğer kollajen tiplerinden tip V ve tip VI membranların sağlamlığına daha az katkıda bulunurlar.

Fetal fibronektin (FFN) ise koryodesidual birleşim yerinde bulunan bir glikoproteindir. Fetal membranlar ve trofoblastlar tarafından yapılır, fetal membranları plasenta ve desiduya yapıştıran bir yapıştırıcı gibidir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) kollajen yıkımını çeşitli mekanizmalarla sağlayarak membran sağlamlığını azaltıcı etkiye sahiptir (24). MMP-2 (gelatinaz A) ve MMP-9 (gelatinaz B) doğum sonrası incelenmiş fetal membranlardaki amniyon epiteli ve koryonik trofoblastlarda aktiviteleri tespit edilmiştir (25-27). MMP-2 ve MMP-9 tip IV

kollajen, proteoglikan ve fibronektin yıkımından sorumludur. MMP-1 (kollajenaz-1) ve MMP-8 interstisyel kollajenlerin (tip I ve tip III) üçlü heliks yapısının yıkımını sağlar.

Doku inhibitör matriks proteinaz (TIMP) ise, MMP' ları bağlayarak proteolizisi durdurur, böylece membran sağlamlığına katkıda bulunurlar (17, 24). TIMP in vivo ve in vitro çalışmalarda amniyon ve koryonda tespit edilmiştir (28, 29).

Yoğun kollajen tabakasının altındaki ve üstündeki hücreler kollajen yıkımı ve yapımı arasında denge sağlayacak şekilde hem TIMP ve hem de MMP' ları salgılama kapasitelerine sahiptirler.

### **Patofizyoloji**

Fetal membranlar sorunsuz gebeliklerde gebeliğin geç dönemlerine kadar düşük MMP düzeyleri ve yüksek TIMP seviyelerine bağlı olarak stabil kalır (17). Kontraksiyonların başlaması veya membran rüptürünün gelişmesi durumunda amniyon ve koryonda MMP aktivitesi artmasına bağlı olarak interstisyel ve bazal membran kollajenleri yıkılır. Bu lokal MMP artışı ve TIMP azalışı fetal membran sağlamlığının azalmasına ve çeşitli yollarla membranlarının rüptürüne neden olur. Yine de MMP' in bu artışının nedeninin kesin bir kanıtı bulunamamıştır. Ancak birçok faktör rol alabilir. Bunlar arasında; doğumda fetal membranlarda tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1, prostaglandin E2 ve F2 alfa, kollajenaz aktivitesinin artışına ve inflamatuvar yolların aktivitesinin artışına neden olabilir (25).

Relaksin hormonu östrojen ve progesteronun eylemi baskılayıcı etkisini antagonize ederek MMP-9 ve MMP-3 aktivitesini indükleyebilir (28).

Doğum eylemi sırasında fetal membranların mekanik gerginliği, koryon ve amniyon hücrelerinden MMP-1, MMP-3 aktivitesi ve interlökin-8 ekspresyonu artışına neden olur.

Ayrıca kontraksiyonların bu hücresele etkisinin yanında membranlara direkt mekanik etkisi ile de rüptüre neden olabilir (26, 27).

Nöroplasental hormonlardan CRH (Corticotropin Releasing Hormone) fetal membranlarda MMP-9 salgılanmasını indükleyebilir. Bunların dışında termde ve enfeksiyona bağılı olarak fetal membran hücrelerinde apoptozisin artması da rüptüre neden olabilir (17, 29).

Kısacası sitokinler, hormonlar ve mekanik stres doğum eylemi sırasında fetal membran bütünlüğünün değışimine katkıda bulunan moleküler kaskadında rol oynamaktadır. Bu moleküler kaskadın başlamasına ve etkilenmesine genetik faktörler de etki etmektedir. Afriko-Amerikanlarda ısı şok protein 47 genini kodlayan SERPINH1 genin promoter bölgesinde fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi PEMR riskini arttırdığı tespit edilmiştir (30).

### **EMR Tanısının Klinik Önemi**

EMR tanısını koymak bazı durumlarda ne kadar zor olsa da, önemi de bir o kadar fazladır. Nitekim 37. gebelik haftasından önce meydana gelen rüptürlerin sonucunda hem maternal hem de fetal istenmeyen durumlar olabilmektedir. Fetal membranların rüptüründen sonra gelişebilen erken doğuma bağılı komplikasyonlar ve rüptür ile doğum arasındaki sürenin (latent dönem) artması durumunda da maternal enfeksiyona bağılı gelişen komplikasyonlar en önemli ve en sık istenmeyen durumlardır. Bunlar gebeliğın haftasına göre değışkenlik göstermektedir. 32. haftadan önce gelişen PEMR' de prematürite en sık ve en önemli sorun iken 32 hafta üzerinde enfeksiyon en sık ve en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

## Komplikasyonlar

EMR' ye bağlı komplikasyonlar genellikle 37. haftadan önce membran rüptürü gelişen gebelerde daha sık gözükmeğdir. Ancak az olmakla beraber term gebelerde de EMR gelişmiş ancak doğumun gerçekleşmemesi durumunda fetal ve maternal enfeksiyonların gelişebileceği akılda tutulmalı ve o yönde tanı koymak için değerlendirme yapılmalıdır. Tüm bu EMR' ye bağlı komplikasyonlar maternal, fetal ve gebeliğe bağlı komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Tablo 1' de EMR ile ilişkili gebelik komplikasyonları, fetusun olası sonuçları ve olası maternal sonuçlar gösterilmiştir.

**Tablo 1: EMR ile ilişkili komplikasyonlar**

<b>GEBELİK KOMPLİKASYONLARI</b>	<b>FETUSUN OLASI SONUÇLARI</b>	<b>OLASI MATERNAL SONUÇLAR</b>
İntrauterin enfeksiyon	Neonatal sepsis, serebral palsy gibi uzun dönem nörogelişimsel anormallikler	Postpartum endometrit
Umbilikal kord kompresyonu	Fetal asfiksi	
Oligohidroamnios	Ekstremitte anormallikleri, Pulmoner hipoplazi	
Fetal malprezentasyon		Sezaryen
Umbilikal kord prolapsusu	Fetal asfiksi	Sezaryen
Dekolman plasenta	Fetal asfiksi	Sezaryen, Koagülopati
Preterm doğum	Solunum sistemi problemleri, intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, patent duktus arteriozuz gibi prematürite sorunları	

## **Maternal Komplikasyonlar**

**Enfeksiyon:** EMR' nin en sık maternal komplikasyonu enfeksiyondur. Kliniğe yansması ise koryoamniyonit ve endometrit olaraktır. Term EMR' de doğumun uzamasına bağlı gelişen enfeksiyon nadirken en sık ve en önemli sorun latent dönemi uzamış preterm erken membran rüptüründe gelişen enfeksiyondur. Bir derlemede maternal enfeksiyon oranı 27. haftanın altında %41, 28-36 haftalarda %15, ve termde %2 olarak tespit edilmiş (31). Farklı bir çalışmada da maternal enfeksiyon preterm doğum eylemi ile başvuran gebelerin üçte biriyle ilişkiliyken, PEMR gelişmiş ve kontraksiyonları olan gebelerde %40, PEMR ile başvurup daha sonra kontraksiyonları başlayıp doğum yapanlarda %75 olarak tespit edilmiş (32). Maternal enfeksiyon riski sık vajinal muayene, internal fetal monitorizasyon durumlarında riski daha da artabilir.

**Ablasyo Plasenta:** PEMR' de plasenta dekolmanı %4-12 oranında görülür (33, 34). Bu risk intrauterin enfeksiyon ve oligohidramniyoz durumlarında 7-9 kat artar (35, 36, 37).

**Kord prolapsusu:** Fetal malpresentasyon ve oligohidramniyoz da PEMR' de sık görülür. Özellikle nonverteks gelişlerde kord prolapsus riski %11 gibi çok yüksek orana sahiptir (38).

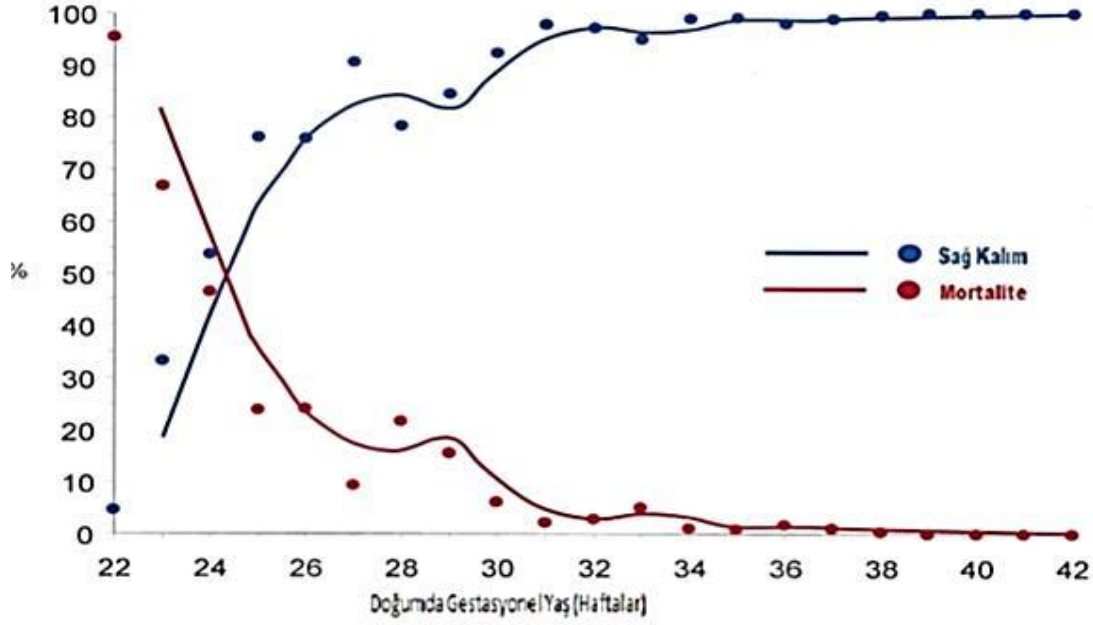
Ayrıca non verteks gelişlerde ablasyo plasenta, intrauterin enfeksiyon ve intrauterin fetal ölüm riski artmıştır (39).

**Oligohidramniyoz:** Uzamış, şiddetli oligohidramniyoz da 23 haftadan küçük gebeliklerde gelişmiş rüptürlerde pulmoner hipoplazi, yüz deformasyonları, ortopedik sorunlar ile ilişkilidir. Ayrıca oligohidramniyoz olduğunda EMR gelişmiş gebelerde latent period kısalmaktadır (40).

## Fetal Komplikasyonlar

EMR mevcudiyetinde yeni doğanda infeksiyon riski artmaktadır. (%1,4) Korioamnionitis gelişmişse bu oran %8,7' ye çıkmaktadır (41). Yenidoğanda infeksiyon riski prematüritede, maternal B grubu streptokok kolonizasyonunda ve erkek fetüste artmaktadır. 34. gebelik haftasının altında yeni doğanda latent periyod ile infeksiyon insidansı arasında pozitif bir kolerasyon yokken, termdeki hastalarda 72 saatten uzun süren latent periyod varlığında perinatal morbidite ciddi şekilde artmaktadır. Maternal infeksiyona neden olan aerobik ve anaerobik streptokoklar, aerobik gram negatif koliform bakteriler, bakteroides ve fusobakterium türü anaeroblar başta olmak üzere diğer anaeroplarda fetusta konjenital pnömoni, sepsis veya menenjit oluşturabilir (5, 13, 42).

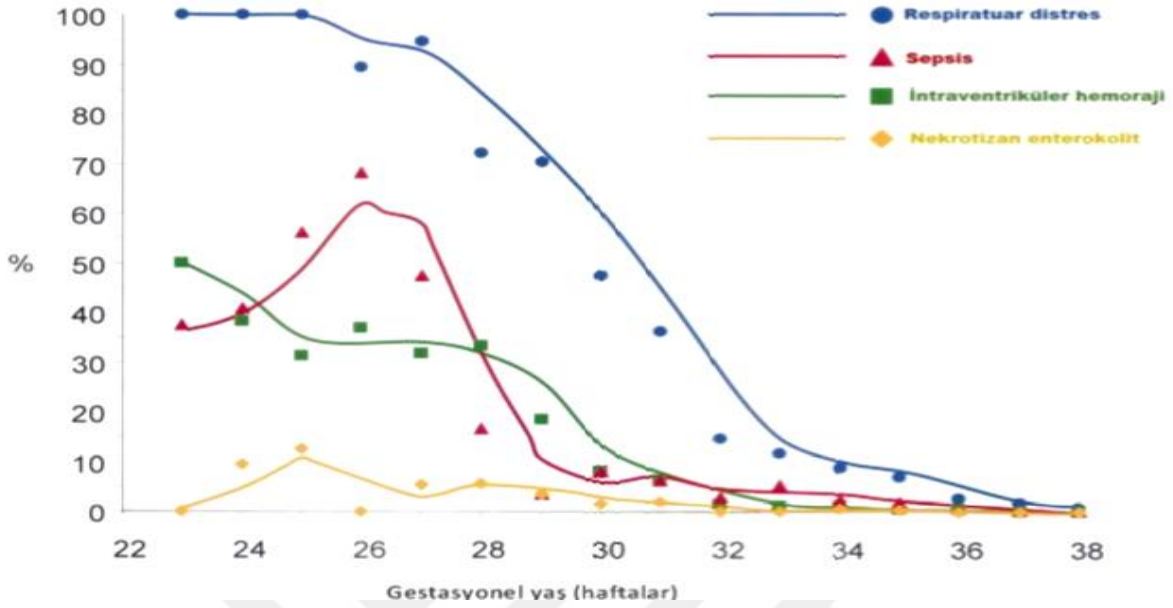
Ayrıca prematürite ve prematüriteye bağlı komplikasyonlar en önemli komplikasyonlardır. Bunlar içinde gebeliğin haftasına ve kortikosteroid uygulanıp uygulanmamasına bağlı olarak değişen pulmoner hipoplazi, respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi gibi fetal mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkileyen komplikasyonlar bulunur. Mercer ve arkadaşlarının 1996-1997 yıllarında 8523 hastada prospektif olarak yaptığı çalışmasında özellikle 23-32. gebelik haftaları arasında gestasyonel yaşta bir haftalık bir kazanç bile mortalite oranlarında oldukça anlamlı azalmalar sağlandığı tespit edilmiştir (11). Şekil 1' de gestasyonel haftalara göre sağ kalım ve mortalite oranları gösterilmiştir.



*Şekil 1: Canlı doğan infantlarda doğumda gestasyonel yaş (hafta) ile mortalite ilişkisi*

*(Mercer BM. Treatment of Preterm PROM. Obstet Gynecol 2003. )*

Yine aynı çalışma da tespit edilen bu haftalarda doğan ve yaşatılan bebeklerin gebelik haftasına göre morbidite oranlarını karşılaştırılmıştır. Bu yaşatılan ve hastaneden taburcu edilen bebeklerde en çok RDS en sık gözükten morbidite olarak tespit edilmiştir (11). Ayrıca 32. gebelik haftasından sonra özellikle nekrotizan enterokolit ve intraventricüler hemoraji nadir olarak gözükmemektedir. Şekil 2' de gestasyonel haftalara göre doğup yaşatılmış bebeklerde görülen komplikasyon oranları gösterilmiştir.



**Şekil 2: Canlı doğup yaşatılan bebeklerde meydana gelen komplikasyonlarla gestasyonel yaşın ilişkisi (Mercer. Treatment of Preterm PROM. Obstet Gynecol 2003. )**

Yukarıdaki komplikasyonların görülme sıklığını etkileyen en önemli faktör ise konjenital enfeksiyonlardır. 33. gebelik haftasından önce olan doğumlardaki mortalite hızı enfeksiyon olan grupta %33 iken, enfeksiyon olmayan grupta %17' lere inmektedir. Konjenital enfeksiyonun periventriküler lökomalaziye arttırdığı bulunmuştur. Yine enfekte amniyonun intrauterin dönemde fetus tarafından aspirasyonu postnatal pnömoni, RDS (respiratuar distres sendromu) ve neonatal sepsis ile ilişkili bulunmuştur (43).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelerin artması viabilite sınırını 24. Gebelik haftasına kadar indirse de 24. gebelik haftasından küçük ve 500 gr' ın altında doğan fetuslarda yaşatılabilirlik %10' un altındadır. 20-24. gebelik haftaları arasında oluşan EMR' lerde postnatal ölüm hızı %50-70, 24-26. gebelik haftaları arasında oluşanlarda ise %35-50 dir. Bu ölüm hızının artışına neden olan en önemli faktörler ise enfeksiyonlarla birlikte

solunum sistemi problemleridir. Özellikle 22. gebelik haftasının altında ve uzun süren oligohidramnios durumunda pulmoner hipoplazi gelişebilir. Oligohidramniosun ortaya çıkardığı bası ile abdomen diafragmayı yukarıya doğru iter, akciğer kompresyonu meydana gelir ve fetal akciğer sıvısı boşalır. Bu sıvının azlığında veya yokluğunda akciğer matürasyonu normal olmaz (5, 13, 22). 33. hafta ve öncesinde doğan bebeklerde RDS riski %19, 4 iken, 34. hafta ve sonrasında doğan bebeklerde bu oran % 0, 7' ye düşmektedir (44). Normal akciğer gelişimi ve normal solunum hareketleri için yeterli amnion sıvısı gerektiği gibi EMR' nin latent periyodunun süresi ve oligohidramniosun derecesi ile ilgili olarak fetal deformiteler de meydana gelebilir. Sıklıkla kompresyona bağlı iskelet deformiteleri görülür ve hayatın ilk yıllarında sıklıkla düzelir. Ancak EMR erken dönemde gelişir ise multipl ciddi fetal deformiteler görülebilir (5, 11).

### **Tanısal Yaklaşım**

Hastalar genelde aniden gelişen berrak veya açık sarı bir sıvının vajinadan geldiğini tarif ederek hastaneye başvururlar. Bununla beraber bazı gebeler ise aralıklı veya sürekli ama az miktarda sıvı gelişini tarifler. Bazen de sadece genital bölgede ıslaklık tarif ederek başvururlar. Aşırı EMR tarif eden hastalar dışındakiler de tanı koymak zordur. Bunun için mevcut EMR atlamamak için öncelikle böyle bir durumun olabileceğinden şüphe etmek gerekir. Şüpheli anamnez ile başlayan değerlendirme steril spekulum muayenesi, ultrasonografi ve en önemlisi de uygun laboratuvar testlerinin uygulanmasını içerir. Steril spekulum muayenesinde servikal kanaldan amniyon sıvısının direk olarak gözlenmesi EMR için patognomiktir. Eğer amniyon kaçıışı direk olarak gözlenemiyorsa gebeden ıkınması veya öksürmesi istenerek gizli amniyon kaçıışı ortaya çıkartılabilir. Bu değerlendirmelerin içinde latent periodun süresini kısaltabileceğinden ve intrauterin enfeksiyona yol açabileceğinden dolayı elle vajinal muayeneden kaçınılmalıdır (45-47).

Yapılan bir çalışmada EMR tanısı almış 121 kadın dijital muayeneyi takiben 2, 1 gün sonra doğum yaparken, dijital muayene yapılmayan 144 kadın ortalama 11, 3 günde doğum yapmıştır (48). Obstetrik muayenenin bir parçası olan ultrasonografide de PEMR' li gebelerde %50-70 oranında amniyon mayisinin azaldığı da tespit edilebilir (49). Bunun yanında fetusun prezentasyonu, bilinmiyorsa gestasyon yaşı tayini ve fetusun kilosunun tespiti açısından ultrasonografi PEMR' li gebelerde daha fazla öneme sahip olurken, değerlendirmenin daha dikkatli yapılmasını da gerektirir.

Hikâye, fizik muayene ve geleneksel tanı metodlarıyla EMR tanısı almış vakalarda tanı konulur konulmaz maternal veya fetal bir sebebe bağlı acil doğum ihtiyacı varlığı ekarte edilmelidir (46). Fetusa bağlı en ciddi acil doğum ihtiyacı özellikle makadi prezentasyonda görülen kordon prolapsusudur. En önemli maternal sebebe bağlı acil doğum ihtiyacı ise koryodesidual infeksiyonlar ve plasenta dekolmanıdır (48).

- **Nitrazine ve Fern Testleri:** Amniyon sıvısının pH değeri genellikle 7, 0-7, 3 aralığındadır. Vajen pH değeri ise 3, 8-4, 2 aralığındadır. Membranların rüptüründe vajen pH' ının asidik hal almasına ve bunun nitrazin kağıdı ile belirlenmesi ile PEMR tanısını koymayı amaçlar (50).

Nitrazin kağıdının pH aralığı 4, 5-7, 5' dir. Bu pH aralığında yedi farklı renk değişikliği göstermektedir. Pozitif vakalardaki sarı renkli pH indikatörü alkali özellikteki sıvı ile karakteristik mavi renk halini alır. Abe' nin 1940 yılında yaptığı çalışmada testin spesifisite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %99, %97, %96, %97 olarak bildirilmiştir (50). Daha sonra yapılan birçok çalışmada da testin güvenilirliği %90' ın üzerinde bulunmuştur. Yanlış pozitiflik %4-15 arasında görülebilmektedir (50, 51). Yanlış pozitifliğin vajinanın kan, semen, antiseptik solüsyon, enfeksiyon ile kirlenmesine bağlı olarak gelişen alkalizasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (51). Enfekte idrar ile

kontamine olmuş vakalarda da yalancı pozitifliğe rastlamak mümkündür. Bu olay normalde asidik pH' ya sahip olan idrarın üreaz enzimi üreten proteus gibi ajanlara bağlı olarak alkalinize edilmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Yalancı negatif sonuçlar %12, 9' a kadar çıkan oranlarda görülmektedir (51, 52). Bu olayın uzamış vakalarda amniotik sıvı drenajının azalması ve asidik vajina pH' ının yeniden kurulmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. İkinci en çok kullanılan geleneksel tanı metodu ise fern testidir. Posterior vajinal fornixten pamuklu çubuk ile alınan sıvının lam üzerine yayılarak en az 10 dakika bekletilmesine ve mikroskopta eğrelti otu görünümünün tespitine dayanan bir testtir. İyi östrojenize servikal mukus varlığı ve lamda olabilecek parmak izleri yanlış pozitif fern testine neden olurken, pamuklu çubukla az kontamine edilmiş amniyon sıvısı, vajinal akıntı ve kanamaya maruz kalmış pamuklu çubukla testin yapılması yanlış negatif fern testine neden olabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada testin spesifitesi, sensitivitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %96-98, %96-99, %90-99, %98-99 olarak bildirilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar servikal mukusa bağlı olarak %30 vakada görülmüştür (50, 53). Amniotik sıvıdan farklı olarak servikal mukusun koyu, geniş ve kalın bir fern paterni oluşturduğu görülmüştür (50).

***Ultrasonografi Eşliğinde İntraamniyotik İndigokarmin Uygulanması:*** Geleneksel yöntemlerle EMR tanısının güç olduğu olgularda, intraamniyotik boya enjeksiyonu bir tanı seçeneği olarak kullanılabilir. İnvazif bir tanı testi olan yöntemde 1 ml indigocarmin 9 ml steril normal salin içine koyulur ve bu çözelti ultrasonografi eşliğinde intraamniyotik alana enjekte edilir. Sonrasında vajene steril tampon konularak bu mavi boyanın vajenden gelip gelmediğinin tespitine dayanan bir testtir. Etkili bir test olmasına karşın plasenta dekolmanı, enfeksiyon, iyatrojenik EMR' ye neden olabilmesi, fetal kayba yol açabilmesi gibi risk faktörleri ile ilişkili olduğu için kullanımını kısıtlamıştır. Bu sebeplerden dolayı daha hızlı, doğruluk oranı yüksek ucuz, invaziv olmayan testlere ihtiyaç duyulmuş ve bunun için de birçok çalışma yapılmıştır.

**Vajinal Sıvıda Human Koryonik Gonadotropin B-hCG Tayini:**  $\beta$ -hCG gebelik oluşunca maternal kanda artmaya başlayan 8-10. haftalarda 80. 000-100. 000 mIU/ml gibi maksimum seviyeye ulaşan, gebeliğin 18-20. haftalarında 10. 000-20. 000 mIU/ml seviyelerine düşen ve gebeliğin sonuna kadar bu seviyelerde kalan bir glikoproteindir.

HCG maternal kanda olduğu gibi amniotik sıvıda ve maternal idrarda da mevcuttur. Amniotik sıvıda ve maternal idrarda konsantrasyonu 2 bin-7 bin mIU/ml olarak değişir (54). Vajinal sıvıdaki  $\beta$ -HCG' nin varlığı ve miktarı hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir. Yalnız bir miktar  $\beta$ -HCG' nin servikal bezlerden salgılandığı kabul edilmektedir (55).

Takanobu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal gebelerde vajinal sıvıda I, II, III. trimestirde, sırasıyla 37, 9; 9, 5; 6, 3 mIU/ml  $\beta$ -HCG seviyesi tespit etmişlerdir. Erken membran rüptürü tanısı almış vakalarda 420,6 mIU/ml  $\beta$ -HCG seviyesi tespit etmişlerdir (55).

**Vajina Sıvısında Prolaktin Tayini:** Gebelikte prolaktin maternal ve fetal hipofizden ve desidüadan salgılanır. Gebelik boyunca prolaktin sürekli bir artış içerisindedir. Amniyotik sıvıdaki prolaktin düzeyi maternal kan düzeyinden 5-10 kat daha fazladır (56).

Phocas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise EMR' nin ekarte edildiği vakalarda vajina prolaktin seviyesi 5ng/ml bulunmuş iken, aynı hastalarda kan seviyesi 49-220 mg/ml olarak tespit edilmiştir (57). EMR tanısı almış vakalarda vajina prolaktin seviyesinin maternal kan seviyesinden 2-10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Vajina sıvısında mekonyum varlığı, kanama, vajinal akıntı test sonuçlarını etkilemez (57).

**Vajina sıvısında Alfa Fetoprotein Tayini:** Fetal albümin olarak adlandırılan bir protein olan Alfa fetoprotein (AFP), fetal karaciğer ve yolk kesesinde üretilir (57, 58). AFP amniotik sıvıda, 14. gebelik haftasında pik yapar ve gebeliğin sonuna kadar giderek düşer. Maternal kanda konsantrasyonu ise 28-32. gebelik haftalarında en yüksek seviyeye ulaşır (59, 60). Term vakalarda AFP' nin amniotik sıvı seviyesi 400 mikrogram/L iken,

maternal kan değeri bu değerin 1/10' u kadardır. AFP vajinal sıvıda, idrarda ve semen de çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (59, 60). 1983' de Huber ve arkadaşları, term vakalarda membran rüptürünü takiben vajina sıvısında AFP' nin yükseldiğini ama bu yükselmenin intakt ve rüptüre vakaları ayıracak kadar yüksek olmadığını bildirmiştir (61).

1987' de monoklonal antikor tekniği ile yapılan bir çalışmada sensitivite, spesifisite %98 ve %100 olarak bildirilmiştir. 1988' de Phocas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 33. gebelik haftasına kadar AFP' nin membran rüptüründe tanısıl olarak güvenilir olduğu bu haftadan sonra güvenilirliğin azaldığını bildirilmiştir (57). 20-33. gebelik haftaları arasında vajinal AFP maternal kan konsantrasyonunun 5-50 katı fazla iken 33. gebelik haftasından sonra vajinal AFP maternal kan konsantrasyonundan düşük olabileceği gibi eşit de olabilir (57).

**Fetal Fibronektin:** Fetal fibronektin aslen kontraksiyon şikayeti ile başvuran preterm doğumun ön görülmesi için kullanılır. Ancak pozitif prediktif değeri düşük olmasına rağmen negatif prediktif değerinin yüksek olması kullanım yaygınlığını arttırmıştır. Nitekim negatif bir test sonucu doğumun 7 gün içinde olmayacağını etkin bir biçimde dışlar (62).

Şüpheli membran rüptürünün tespitinde de kullanımı için yapılan çalışmalarda da sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %82, %86, 4, %87, 5, %75 olarak bildirmişlerdir (52). Çalışmada düşük spesifisite fibronektinin fetal zarların rüptüre olduğu vakalar dışında, fetal zarların internal yapısında meydana gelen değişikliklerde de vajinal sıvıda yükselmesine bağlanmıştır (63).

Vajinal Sıvıda İnsulin-like growth faktör binding protein-1 İnsulin-like growth faktör binding protein-1 (IGFBP-1), EMR tanısında kullanılan bir diğer belirteçtir. IGFBP-1 fetal karaciğer ve desidüadan üretilen 28 kDa ağırlığında bir proteindir. Amniotik sıvıdaki IGFBP-1 düzeyi serumdakinden 100-1000 kat daha fazladır ve diğer vücut sıvılarında

saptanamaz düzeydedir (55). Dolayısıyla uygun bir şekilde alınan vajinal örnekte IGFBP-1 saptanması, amniotik sıvı ile kontaminasyonu işaret etmektedir. Yakın zamanda gelişmiş membran rüptüründe doğruluk oranı çok yüksek olan bu testin sensitivite aralığı %95-100, spesifite aralığı %93-98, pozitif ve negatif prediktif değerleri yaklaşık %98 olarak değerlendiren yayınlar vardır (55, 51, 64-66). Vajinal Sıvıda Plasental Alpha Mikroglobulin-1 (PAMG-1) Tayini PAMG-1 34kDa ağırlığında olan sadece gebelerde tespit edilebilen maternal kanda çok az konsantrasyonda (5-25 ng/ml) ve yine servikovajinal sıvılarda nerdeyse tespit edilemeyecek konsantrasyonda (0, 05-0, 2ng/ml) ancak amniyon sıvısında çok fazla konsantrasyonda (2000-25000 ng/ml) olan EMR tanısının kullanımında etkin bir testtir. Servikovajinal sıvılardaki konsantrasyonu ile amniyon mayi arasındaki bu 1000-10000 kat fark olmasından yola çıkarak immunokromatografik yöntemlerle bir kit yardımıyla servikovajinal sıvıda PAMG-1 tespitini amaçlanmıştır. Test fetal membranın yırtılması sonrasında servikovajinal sıvı içinde asgari miktarında bulunan proteini bile tespit eden yüksek duyarlılıktaki monoklonal antikorları kullanır. Minimum PAMG-1' i tespit etme eşiği 5ng/ml olarak alındığında yaklaşık olarak %99 doğruluk oranına sahiptir (64, 67-70).

Bu yüksek duyarlılığa ek olarak vajinal enfeksiyonlardan, kandan, idrardan ve semenden etkilenmemesi bu testin son yıllarda kullanımını yaygınlaştırmış ve EMR tanısında en etkin test olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.

Test kiti vajinal sıvıyı almak için bir steril polyester pamuklu çubuk, solvent içeriği ve test stripinden oluşmaktadır. Pamuklu çubukla vajinadan alınan numune, solvent içeren şişeye yerleştirilerek bir dakika boyunca çevrilip test stripi şişenin içerisine koyulur. 3-10 dakika bekletilerek test stripindeki değişim kaydedilir. Tek çizgi ortaya çıkarsa negatif, çift çizgi ortaya çıkarsa pozitif olarak algılanır. Eğer herhangi bir işaret ortaya çıkmazsa test geçersiz sayılır. Pozitif vakalarda 0, 5-3 dakika gibi bir zamanda test sonuçlanabilir. Ancak

test çubuğunun şişenin içinde kalma süresi 15 dakikadan fazla kalması durumunda testin değerlendirilmemesi gerekir.

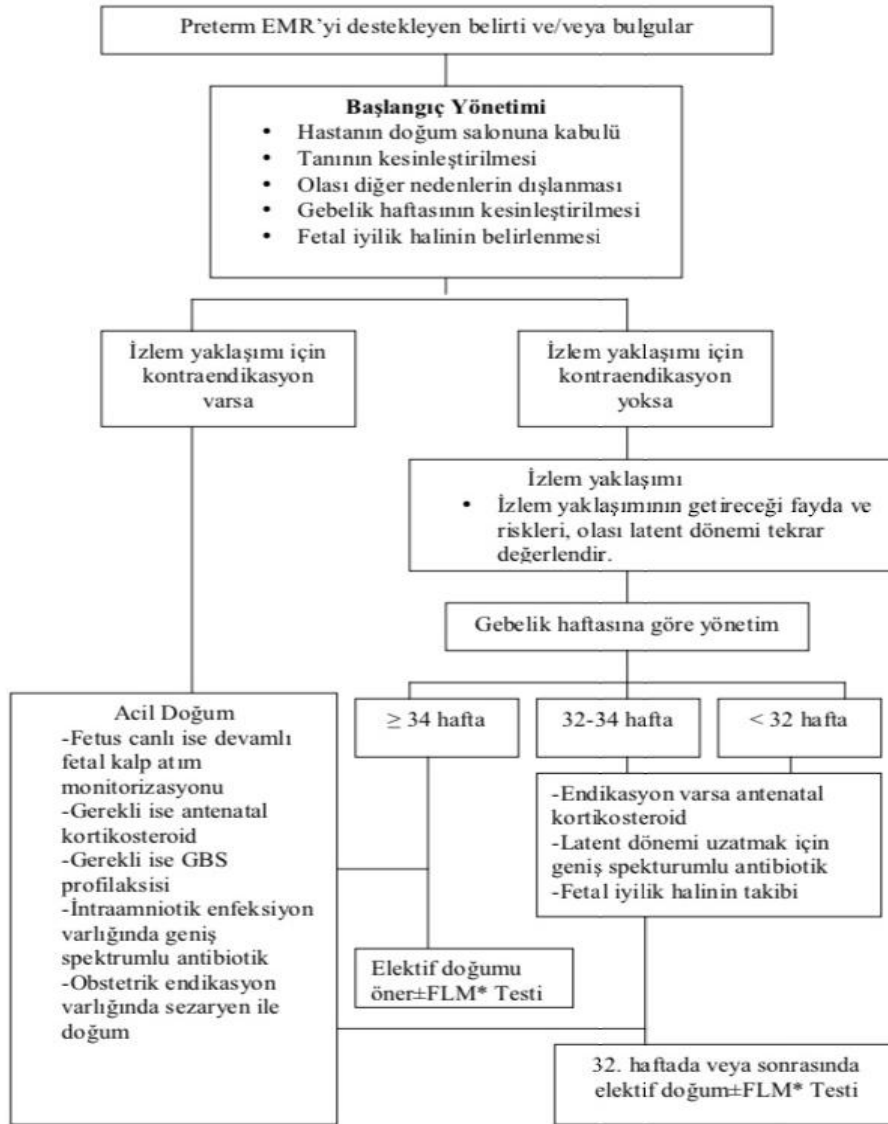
***Vajinal Sıvıda Kreatinin Tayini:*** Gebeliğin ikinci yarısından itibaren amniyon sıvısının çoğu fetal idrarın amniyon sıvısına geçişi sayesinde oluşur. Üre, kreatinin, ürik asit yüksek konsantrasyonda fetal idrar ile amniyon sıvısına geçer. Erken gestasyonel dönemde amniyon sıvısındaki kreatinin değerinin ortalaması 0,6 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bu maternal kandaki kreatinin değerine eşittir (71). Amniyon sıvısındaki kreatinin konsantrasyonu 20 ile 32. haftalar arasında çok hızlı bir şekilde artarak maternal kandaki değer 2-4 katına ulaşır (72). Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vajinal yıkama sıvısından kreatininin konsantrasyonunun eşik değeri 0,12 mg/dl olarak alındığında, Kafalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreatininin konsantrasyonunun eşik değeri 0,6 mg/dl olarak alındığında her iki çalışmada da sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hepsinde %100 olarak tespit edilmiştir (72, 73). Zanjani ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada kreatininin konsantrasyonunun eşik değeri 0,5 mg/dl olarak alındığında %96,7 sensitivite, %100 spesifite, %100 pozitif prediktif değer ve %96,8 negatif prediktif değerleri tespit etmiştir (74).

Ayrıca amniyon sıvısında kreatinin değerinin 1,5-2,0 mg/dl aralığında olması durumu fetal matüritenin bir belirtisi olarak da tespit edilmiştir (75).

Bu çalışmalar ışığında vajinal yıkama sıvısında kreatinin ölçümü ucuz, kolay uygulanabilir ve değerli bir test olduğu kanısına varılsa da yaygın olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalar yapılması önerilmiştir.

## Preterm EMR' de Tedavi

Fetal membranlar asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür. Membran rüptürü tanısı konulduğunda, asendan enfeksiyon riskinin, prematürite kaynaklı risklerden fazla olması durumunda doğum önerilmektedir. Term olgularda doğum eylemi genellikle spontan olarak 12-24 saat içinde başlar veya doğum indüksiyonu başlanır. Ancak preterm EMR olgularında durum daha farklıdır. Bu olgularda tedavi daha çok bireysel olarak planlanmalıdır. Preterm EMR için önerilen tedavi algoritması Tablo 2' de özetlenmiştir (61).



Şekil 3: Preterm EMR de önerilen tedavi şeması

EMR öyküsü ile gelen preterm olgularda başlangıçta tanının konfirmasyonuna odaklanılmalı, gestasyonel yaş doğrulanarak fetal iyilik hali dökümanite edilmelidir. Doğum yöntemine karar verirken, gestasyonel yaş, prezentasyon ve servikal muayene göz önünde bulundurulmalıdır (76). İzlem yaklaşımı için kontrendikasyonlar dışlanmalıdır. Kesin kontrendikasyonlar, intra-amniotik enfeksiyon (koryoamnionit), güven vermeyen fetal iyilik hali testleri, ve aktif doğum eyleminin başlaması olarak sıralanabilir. Koryoamnionitin klinik tanısı, fetal taşikardi, maternal taşikardi, maternal ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), ve/veya uterin hassasiyetin varlığı ile konur. Steril spekulum muayenesinde servikal ostiumdan püy niteliğinde sıvı sızıntısı da tanıyı konfirme eder. Amnion sıvısında artmış beyaz küre, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH), azalmış glukoz seviyesi ile direkt ve kesin tanıya götürecek olan pozitif gram boyama veya amnion sıvı kültürü incelemeleri için amniosentez yapılabilir. Ancak amniosentez ile tanı preterm EMR ile başvuran her kadında standart prosedür olarak kabul edilmemektedir. Uygun gestasyonel haftalarda (>34 hafta) izleme devam edilmesi, asenden enfeksiyon riski, prematüriteye bağlı komplikasyon oranlarının düşük olması ve antenatal kortikosteroid kullanımının kanıtlanmış faydasının olmaması nedeniyle rölatif olarak kontrendike kabul edilebilir (76). Halen preterm EMR tedavisinde görüş birliğine varılamamış birçok konu bulunmaktadır.

Genel kural olarak preterm EMR nedeniyle izlem yaklaşımı uygulanan gebeler, oluşacak komplikasyonlar öngörülemeyeceği için, mutlaka hospitalize edilmelidir (76). Genellikle, amnion sıvı birikimini ve uteroplazental perfüzyonu sağlayabilmek için modifiye yatak istirahati önerilir. Cinsel ilişki yasağı, vaginal duş ve tampon yasağı uygulanır. Seçilmiş vakalarda (72 saat boyunca stabil seyretmiş, hastaneye yakın yerde yaşayan, günde iki kez ateşini ölçecek, haftalık kontrollere gelebilecek, yatak istirahati ve diğer önerilere uyum gösterecek hastalar) ayaktan tedavi düşünülebilir. Ancak bu koşullara uyan hastalarda

da, ayaktan tedavi yaklaşımının, maternal ve fetal potansiyel riskleri vardır ve maliyet açısından da faydaları net değildir (76).

### ***Rüptüre Fetal Membranların Spontan Kapatılması***

Amniosentez sonrası olan EMR' de prognoz, spontan preterm EMR olan olgulara göre daha iyidir. İkinci trimester genetik amniosentez sonrası preterm EMR riski % 1-1. 2 iken, prosedüre bağlı gebelik kaybı oranı % 0. 06-0. 2 (veya 400 prosedürden 1 tanesi) olarak tahmin edilmektedir (76). Amniosentezi takiben preterm EMR olan olguların birçoğunda amnion sıvısının normale dönmesi ile birlikte fetal membranlar da onarılıp kapanır. Spontan preterm EMR' de, özellikle ilk 72 saat içinde membranlar kapanmadıysa, sonrasında kapanma oranı (% 2. 8-13) çok düşüktür (76). Preterm gebeliklerde membranların onarıldığını düşündürecek şekilde sıvı gelişi kesilir ve sonografide sıvı birikimi izlenirse, hasta eve gönderilmeden önce tanının konfirme edilmesi için amnionboya testi önerilir. Bu durumda hiçbir test amnion-boya testinin yerini alamaz.

Yapay olarak membranları onarmak ve amnion sıvı sızıntısını durdurmak için, intraamniotik platelet enjeksiyonu ve kryopresipitat (amniopatch), servikal kanalı mühürleme, fetoskopik lazer koagülasyon gibi birçok teknik geliştirilmeye çalışılmıştır (77, 78). Ancak bu amaca yönelik etkin ve güvenli bir yöntem halen bulunmamaktadır.

### ***Preterm EMR' de Antenatal Kortikosteroid Kullanımı***

Fetal membranları intakt, 34. gestasyonel haftadan küçük, erken doğum eylemindeki gebelerde antenatal glukokortikoid kullanımının (betametazon, 12mg IM, 24 saat ara ile 2 doz veya dexametazon, 6mg IM, 12 saat ara ile 4 doz) RDS, IVH ve nekrotizan enterokolit (NEC) insidansını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (76). İlk dozdan 24-48 saat sonra maksimum fayda sağlanmasına rağmen, etki 7 gün sonrasında kaybolur. İlacın verilmesini takiben 4-6 saat içinde klinik fayda sağlanabileceğine dair

kanıtlar da bulunmaktadır. 32. gestasyonel haftaya kadar olan preterm EMR olgularında benzer faydalar gösterilmiştir (76). Ancak 32-34. gestasyonel haftalar arasındaki preterm EMR olgularında, bu etkilere dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (76). Ayrıca bazı yüksek riskli gruplar dışında, 34. gestasyonel hafta sonrasında rutin kortikosteroid kullanımının fayda sağlayabileceğine dair kanıt yoktur. Ek fayda sağlayabileceğini gösteren tutarlı kanıtlar olmaması ve olası uzun dönem nörogelişimsel ve fetal büyüme üzerine olabilecek yan etkilerden dolayı, steroidlerin tekrar dozları rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 28-32. haftadan önce steroid tedavisi tamamlandı ise tek kurtarma dozu yapılabilir (79, 80).

### ***Preterm EMR' de Tokoliz***

Tokoliz kullanımı için preterm EMR rölatif kontrendikasyondur. Bazı ajanlar doğumu 24-28 saat geciktirebilse de bu süreden daha fazla etkin olabilecekleri ve uzun dönem perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltabilecekleri konusunda kesin kanıt yoktur (76). Preterm EMR' de tokolizin faydaları sınırlı olup, ancak steroid tedavisini tamamlamak veya hastanın üst merkeze transferi için zaman kazanmak amacı ile kullanılmalıdır.

### ***Grup B Beta-Hemolitik Streptokok Kemoprofilaksisi***

Antepartum kullanımdan ziyade, intrapartum Grup B beta-hemolitik Streptokok (GBS) kemoprofilaksisinin, erken dönem GBS' ye bağlı neonatal sepsis ve mortalite insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (81, 82). Bu nedenle erken doğum tehdidi olan her gebede, son 5 hafta içerisinde yapılmış negatif GBS perineal kültürü olmadığı sürece GBS kemoprofilaksisi endikedir (81, 82). Doğumdan en az 4 saat önce intravenöz penisilin enjeksiyonu tedavi seçeneklerinden biridir. Preterm EMR tanısı konulan ve GBS taşıyıcılığı bilinmeyen her gebeden GBS için perineal ve perianal kültür alınmalıdır.

Antibiyotik başlama kararı bireyselleştirilmeli, hastanın birkaç gün içindeki doğurma olasılığı göz önüne alınmalıdır. GBS kültürü pozitif olan preterm EMR olgularında

antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra izlem yaklaşımına karar verilirse, antibiyotikler kesilerek doğum eylemi sırasında tekrar başlanabilir. Ancak tekrarında kültür negatif saptanırsa preterm doğum bile olsa kemoprofilaksi endikasyonu yoktur. Eğer sonradan hastada asenden enfeksiyon, koryoamnionit gelişirse, tedavi geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle yapılmalıdır. Birçok protokol ampisilini kapsamakta dolayısı ile GBS için de etkin olmaktadır. Henüz GBS de penisilin direnci kanıtlanmamış, ancak eritromisin ve klindamisin için % 15-20 gibi yüksek direnç oranları bildirilmiştir (83).

**Tablo2 : Doğumda Grup B streptokok profilaksisi için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri**

İlaç	Doz
İlk seçenek Penisilin G Ampisilin-Sulbaktam	5 milyon ünite intravenöz yükleme sonrası doğuma kadar her 4 saatte 2.5 milyon ünite 2 gr. intravenöz başlangıç dozunun ardından doğuma kadar her 4 saatte 1 gr.
Penisilin allerjisi varsa Sefazolin* Klindamisin† Eritromisin†	2 gr. intravenöz başlangıç dozunun ardından doğuma kadar her 8 saatte 1 gr. Doğuma kadar her 8 saatte 900 mg. intravenöz Doğuma kadar her 6 saatte 500 mg intravenöz
Penisilin allerjisi var ve eritromisin ile klindamisin GBS rezistansı varsa Vankomisin	Doğuma kadar her 12 saatte 1 gr. intravenöz

*GBS: Grup B streptokok*

*\* Penisilin allerjisi var ancak anaflaksi için yüksek risk yoksa*

*† Penisilin allerjisi var ve anaflaksi için yüksek risk varsa*

### ***Uzamış Preterm EMR' de Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı***

Günümüzde preterm EMR' de profilaktik antibiyotik kullanımının latent dönemi uzattığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (76, 83). Bir metaanalizde 48 saat içindeki doğum oranı % 30 (rölatif risk [RR] 0, 71; % 95 güven aralığı [CI], 0, 58-0, 87), 7 gün içindeki doğum oranı ise % 20 azalmış, beraberinde doğum kilosu artmıştır (RR 0, 80; %95 CI, 0, 71-0, 90). 100 Daha da önemlisi bu yaklaşım, koryoamnionit (RR 0, 57; % 95 CI, 0, 37-0, 86), neonatal enfeksiyon (RR 0, 67; % 95 CI, 0, 52-0, 85), ve kan kültürü pozitif neonatal sepsis (RR 0, 75; % 95 CI, 0, 60-0, 93) gibi maternal ve neonatal enfeksiyöz morbiditelerde önemli derecede azalma sağlamıştır (84). Perinatal mortalitede benzer şekilde azalmanın olduğu belirtilmesine rağmen, tüm çalışmalar bu görüşü desteklememektedir. Farklı geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri denenmiş ancak birbirlerine üstünlükleri kanıtlanamamıştır. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) çalışmasına dayalı olarak Amerika Birleşik Devletlerinde en sık kullanılmakta olan rejim, ilk 48 saat intravenöz ampisilinle birlikte eritromisin, takip eden 5 gün boyunca ise oral amoksisilinle birlikte enterik kaplı eritromisin tedavisidir (76). NEC riskini (% 1, 9 vs % 0, 5; P=0, 001) artırması nedeniyle, oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisinden özellikle kaçınılmalıdır (84). NICHD çalışmasında, ampisilin ile eritromisin kombinasyonunun NEC riskini azalttığı gösterilmiştir (82). Geçmişte yapılan birçok çalışma preterm EMR sonrası kısa süreli antibiyotik tedavisinin yeterli olduğunu öne sürmüştür. Ancak bu çalışmalar kesin önerilerde bulunmak için büyüklük ve güç bakımından yetersizdir (76).

### ***Preterm EMR' de Fetal Monitorizasyon***

Preterm EMR tanısı ile takip edilen olgular asenden enfeksiyon, kord prolapsusu ve basısı, plasenta dekolmanı ve olası uteroplasental yetersizlik açısından risk altında olmasına karşın, fetal monitorizasyonun tipi ve sıklığı konusunda fikir birliği yoktur (76). Preterm EMR' de kontraksiyon stres test kontrendikedir. Umbilikal kord doppler akımlarının kullanımı da henüz onaylanmamıştır (76). Uygun yaklaşımlar haftalık, haftada iki kez veya günlük nonstres test ve/veya biyofizik profil tayinidir ancak hiçbirinin bebek hareketlerini izlemeye üstünlükleri gösterilememiştir (76). Gerçekten plasenta dekolmanı, kord prolapsusu ve basısı ve intra-amniotik enfeksiyon gibi komplikasyonların hiçbiri öngörülemez veya herhangi bir antenatal test ile güvenilir şekilde saptanamaz (76).

### ***Preterm EMR' de Elektif Doğum Zamanlaması***

Uygun gestasyonel haftadaki (>34 hafta) preterm EMR olgularında, artmış asenden enfeksiyon riski, düşük prematürite komplikasyonları riski ve bu haftalarda antenatal steroidlerin kanıtlanmış faydası olmaması nedeniyle, doğum indüksiyonu önerilmektedir. Araştırmacıların birçoğu preterm EMR' de uygun gestasyonel hafta olarak 34. haftanın üstünü kabul etse de bu tanım kliniklere göre farklılık göstermektedir (85). Fetal akciğer matüritesinin kesin olarak belirlendiği durumlarda 32. ve 34. gestasyonel haftalar arasında da güvenle doğum indüksiyonu yapılabilir (86).

### ***Preterm EMR ve Serklaj***

Serklajın varlığı preterm EMR insidansını artırmıyor gibi görünmekle birlikte, serklaj yerleştirilmesi sırasında preterm EMR meydana gelebilir. Serklajı çıkarma konusu halen tartışmalıdır. Çıkarılmadığı takdirde, latent dönemi uzatarak uygun gestasyonel haftaya erişimi sağlayabilir ancak bu sırada enfeksiyon odağı haline gelebilir. Bazı çalışmalarda

serklajı bırakmanın enfeksiyöz morbidite ve neonatal mortaliteyi 7 kat artırabileceğini saptanmıştır, ancak preterm EMR nedeni olabilecek enfeksiyonlar kontrol edildikten sonra serklajı bırakılan veya çıkarılan vakalar arasında perinatal sonuçlar açısından fark bulamayan çalışmalar da vardır. Sonuç olarak preterm EMR olan olgularda serklajı çıkarma kararı bireyselleştirilmelidir. Genel olarak intrauterin enfeksiyon şüphesinde, açıklanamamış vaginal kanamada, uygun gestasyonel haftadaki hastalarda, aktif doğum eylemindeki hastalarda serklaj çıkarılmalıdır. Bu durumlar söz konusu olmadığında latent dönemi uzatmak için serklajı bırakmak mantıklı bir yaklaşım olabilir (87).

### **Termde Erken membran Ruptürü ve Tedavi**

Term EMR olgularının % 60' ında 24 saat içinde spontan doğum eylemi başlamaktadır. Aktif doğum eylemi başlayan hastalar doğuma bırakılmalı ve diğer term hastalar gibi izlem ve tedavi yapılmalıdır. EMR ile başvurmuş term hastalarda induksiyonu geciktirerek bekleme konusunda birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Agresif oksitosin ile induksiyonun sezaryen oranlarında artma, travayda arrest gibi sonuçlara yol açabileceği ve enfeksiyon oranlarında da önemli bir azalma olmayacağı, üstelik sezaryen oranlarındaki artışa bağlı olarak postpartum enfeksiyonlarda artış olacağı bildirilmiştir (88, 89).

Ancak bu konuda en geniş çalışmalardan biri, International Collaborative Group tarafından 5000 hasta randomize edilerek yapılmıştır. Çalışmada bir grupta oksitosin ve PGE2 ile beklemeksizin induksiyon yapılmış diğer grupta ise 4 güne kadar beklenilmiştir. Sonuç olarak sezaryen oranları ve neonatal sepsis oranlarında fark bulunmazken postpartum ateş ve koryoamnionit induksiyon grubunda çok daha az saptanmıştır (90).

ACOG (The American Collage of Obstetricians and Gynecologists) 2007 bülteninde, koryoamnionit riskini azaltmak için, term EMR olgularında, başvurudan itibaren oksitosin

ile doğum indüksiyonu önerilmektedir (76). Ancak, doğum indüksiyonu yapılsada antibiyoterapi verilse de, fetal sinir sistemi hasarı, neonatal sepsis, pnömoni veya ölüm gibi enfeksiyona bağlı risklerin tamamen yok edilemeyeceği bilinmelidir (91).

## **Gebelik Haftasına Göre Tedavi Yönetimi**

### **Termde EMR Tedavisi**

Term gebelikte görülen EMR olgularında, acil olarak doğumun indüklenmesini gerektiren bir durum yoksa belirli bir süre izlem yapılabilir. Spontan olarak eylemin 12 saat içerisinde başlamaması durumunda ise doğum oksitosin veya prostoglandinler kullanılarak indüklenir. Normal doğum obstetrik açıdan kontrendike ise sezaryen düşünülmelidir.

### **34-36 Haftalık Gebelikler**

34-36. haftalarda gelişen EMR' lerde bekleyici tedavi önerilmemektedir. Çoğu çalışma 34. haftadan sonra doğumun daha yararlı olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada 34-36. haftalarda bekleyici yaklaşımın koryoamniyonit ve ortalama kord pH değerlerinin düşük olduğunu tespit etmiştir (92). 430 gebenin değerlendirildiği başka bir çalışmada da bekleyici yaklaşımın 34. haftadan sonra neonatal morbiditede bir gelişme tespit edilememiştir (93). Kortikosteroid uygulaması da 34. haftadan sonra önerilmemektedir. Bunun yanında uygun antibiyotikler ile grup B streptokok profilaksisi uygulaması önerilmektedir.

### **32-34 Haftalık Gebelikler**

Bu haftalarda tespit edilen EMR' de pulmoner matüritenin tespiti yapılmalıdır. Bunun için pulmoner matürite tayini için gerekli amniyon yeterli düzeyde ise vajinal muayenede alınmalı, yeterli değilse amniyosentez yapılarak pulmoner matürite değerlendirilmelidir. Pulmoner matürite sağlanmışsa maternal koryoamniyonit, neonatal enfeksiyon ve uzamış

hastanede kalış süreleri nedeni ile bekleyici tedavi gereksizdir (11). Pulmoner matüritenin değerlendirilemediği durumların yönetimi hakkında yol gösterecek çok az çalışma vardır. Nitekim kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi ile bekleyici tedavi ve doğumu karşılaştıran kanıta dayalı çalışma bulunmamaktadır. Hekim respiratuar distres sendromu gibi prematür doğumun getirdiği komplikasyonlar ile uzamış gebeliklerde neonatal sepsis ve kord komplikasyonları gibi EMR komplikasyonlarının dengesini iyi kurarak ona göre kararını vermelidir. Bununla birlikte fetal pulmoner matürite nin tespit edilemediği durumlarda kortikosteroid ve antibiyotik uygulanan hastalarda 48 saat sonra doğumu düşünmeli veya fetal iyilik halini değerlendirerek ve koryoamniyonit için dikkatli olarak 34. haftaya kadar bekleyebilir.

### **24-32 Haftalık Gebelikler**

32 haftadan önce doğan bebeklerde neonatal mortalite ve morbidite çok fazla olmasından dolayı acil doğumu gerektirecek bir durum yoksa gebelik süresi 34. haftaya kadar uzatılmaya çalışılmalıdır. Ancak hasta ve yakınlarına yine de yapılan tüm çabalara rağmen bir hafta içinde doğum olabileceği hakkında bilgi verilmelidir (94).

Hastanın hastaneye yatışı sağlanıp kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra fetal iyilik halini NST ve ultrasonografi ile günlük veya gerekli ise devamlı takibe alınmalıdır (94).

Takip sürecinde yine PEMR komplikasyonlarının gelişebileceği akılda tutmak ve buna göre takip ve tedavi yaklaşımlarını şekillendirmek gerekir. Bu takipte maternal ve fetal taşikardi, ateş, düzenli kontraksiyonlar, uterin hassasiyet gibi durumların varlığı koryoamniyoniti telkin eden durumlar olarak dikkat edilmesi gerekir. Beş ile yedi gün içerisinde kortikosteroid uyguladığı durumda da lökosit sayısının artabileceği akılda tutulmalıdır. Koryoamniyonitten şüphelenildiği durumlarda amniyosentez yapılarak azalmış

glukoz düzeyi ve gram boyama bakılarak intraamniyotik enfeksiyon araştırılabilir. Aynı seansta 32-34 haftalık gebeliklerde fetal pulmoner matürite testleri de yapılabilir (95).

EMR' li olgularda kord kompresyonunu ve plasenta dekolmanını değerlendirmek için NST uygulanır ama güvenilir olmayabilir. Yapılan çalışmalarda intrauterin asfikside fetal iyilik hali tespiti için NST' nin tam yeterli olmadığı bildirilmiştir (5). Fetusun intrauterin yaşamdaki durumunu tesbit edebilmek için fetal biofizik profil kullanılabilir. EMR mevcudiyetinde fetal kalp hızı reaktivitesi artarken, fetal solunum hareketleri ve amnion sıvı miktarı azalır. Fetal hareket, tonus ve plasental bulgular değişmez. Neonatal veya maternal enfeksiyonla fetal biyofizik profilin 6 veya az olması ile kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (5). Fetal biyofizik profil konservatif tedaviye alınan hastalarda 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Ciddi devamlı ve düzelmeyen varyabl deselerasyon varlığında doğum düşünülmelidir (13)

#### **24 Haftanın Altındaki Gebelikler**

Günümüzde yeni doğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesinden dolayı viabilite sınırı 24 hafta hatta bazı merkezlerde 23 hafta olarak kabul edilmektedir. Ancak bu haftalarda doğan ve yaşatılabilen bebeklerin çoğu prematüriteye bağlı bir çok komplikasyon yaşayabileceği gibi kronik akciğer hastalıkları gelişimsel ve nörolojik anormallikler, hidrosefali ve serebral palsi, prematürite retinopatisi gibi ileriki dönemlerde ortaya çıkabilecek problemlere de yol açar. Viabilite öncesi gerçekleşen EMR' de doğumun gerçekleşmesi durumunda intrapartum veya neonatal ölüm gerçekleşmesi yüksek olasıdır. Viabilite öncesi gerçekleşmiş EMR' de doğum gerçekleşmemişse hastaya durum hakkında bilgi verilmeli ve ortak karar verilmelidir. Eğer ki bekleyici yaklaşım uygulanacaksa hastanın onayı alınmalı ve riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Hasta maternal ve fetal desteği sağlayabilen bir merkezde yatışı planlanarak takibi yapılmalıdır.

Takibe alınan hastalarda derhal enfeksiyon, doğum veya plasental ablasyo açısından monitörizasyon sağlanmalıdır. Membran iyileşmesi ve potansiyel asendan enfeksiyon risklerini azaltmak için mutlak yatak istirahati önerilmelidir. Viabilite öncesi EMR olgularında persiste eden oligohidramniosdan dolayı fetal pulmoner gelişim açısından seri ultrasonografik değerlendirme önerilir. Fetal pulmoner gelişim; torasik/abdominal çevre oranı, göğüs kafesi çevresi ve pulmoner uzunluk ölçümü gibi bazı teknikler ile değerlendirilebilir. Toraks/abdomen çevre oranındaki düşüş persiste eden oligohidramnios olgularında letal pulmoner hipoplazi açısından önemli bir belirteçtir (95). Bu bulgunun viabilite sınırından önce belirlenmesi konservatif tedaviye devam veya doğum için karar verilmesinde önem taşır. Gebelik süresinin uzamasında ve enfeksiyonu azaltmada geniş spektrumlu antibiyotik uygulanabilirken, viabilite öncesi EMR olguları için yeterli veri bulunmamaktadır. Membran rüptürünün onarımı için bazı seri amniyofüzyon, membranda tıkaç oluşturmak için Gelfoam veya Fibrin-platelet-kriyopresipitat verilmesi gibi bazı tedaviler üzerinde çalışılmıştır (96). Ancak bu yöntemlerin maternal, fetal risk ve yararları yeterince bilinmemektedir.

### **Kortikosteroid Uygulaması**

32 haftalık altındaki gebeliklerin konservatif tedavilerinde kortikosteroid uygulanmalıdır. Yapılan metanaliz çalışmalarında PEMR' den sonra uygulanan kortikosteroidin uygulanmayanlara göre maternal ve fetal enfeksiyon riskini arttırmadan RDS (respiratuvar distres sendromu) riskini %35, 4' den %20' ye, intraventriküler kanama riskini %15, 9' dan %7, 5' a, nekrotizan enterokoliti riskini %4, 6' dan %0, 8' e azaltır. Bu önemli etkilerinden dolayı akciğer matürasyonunu tamamlamamış fetuslarda mutlaka kortikosteroid uygulanması konusunda tartışmaya yer kalmamıştır. Bunun yanında 3234 haftalık gebeliklerde de akciğer matürasyonu tespiti yapılamamışsa yine kortikosteroid uygulanması gerekmektedir. Kortikosteroidlerin uygulanışı da intamuskuler betametazon 12 mg 24 saat

arayla iki kez veya deksametazon 6 mg 12 saat arayla dört doz olmak üzere uygulanır. Doğum kortikosteroid tatbikinden 24 saat sonra ve 7 gün içinde olursa maksimum etki elde edilir. Eğer olgu 1 hafta içinde doğum yapmazsa akciğer matürasyonu kontrol edilmeli veya gerekirse doz tekrarlanmalıdır (97, 98).

### **Antibiyotik Profilaksisi**

EMR' nin konservatif tedavisinde antibiyoterapi, asendan subklinik desidual enfeksiyonu önlemek veya tedavi etmek, preterm doğum eylemini azaltarak gebelik süresini uzatmak, infeksiyöz morbiditeyi azaltmak, fırsatçı neonatal enfeksiyonları azaltmak ve gestasyonel yaşa bağlı morbiditeyi azaltmak için verilir (99).

Önerilen tedavi rejimi ise intravenöz olarak ampisilin her 6 saate 2gr 48 saat boyunca veya eritromisin yine 6 saatte 250 mg verilir. İdame dozu da 5 gün boyunca oral olarak 8 saate bir 250 mg amoksisilin veya 8 saatte bir 333 mg enterik kaplı eritromisin uygulamasıdır (99). Bu tedavi rejimi bittikten sonra gebeliğin devam etmesi durumunda 3 hafta supresyon etkisi devam etmektedir.

### **Tokolitik Tedavi**

PEMR olgularında tokolizin tedavideki yeri sınırlıdır. Rutin tokoliz kullanımının faydası izlenememiştir (5, 11, 100).

Bu konuda tam olarak fikir birliği oluşmamıştır. Bunun en önemli sebebi; PEMR sonrası uygulanan tokolizin kontraksiyonları baskılarken, varolan gizli bir intrauterin enfeksiyonun bulgularını da maskeleyebilmesidir. Tokolizin başlıca endikasyonu PEMR gelişmiş gebelerde kortikosteroid uygulamasının maksimum etkisini gösterdiği 48 saat süresince gebeliğin devamını sağlamaktır. Ancak servikal dilatasyonun 4 cm' den fazla olması ve koryoamniyonit tespit edilmesi durumunda tokoliz kontrendikedir. Yine güven

vermeyen fetal iyilik testleri, plasenta dekolmanı ve kord prolapsusu gibi tokolizin genel kontrendikasyonlarında da tokoliz uygulanmamalıdır.

## **İNTRAAMNİOTİK ENFEKSİYON VE KORYOAMNİYONİT**

### **Tanım ve Patogenez**

Koryoamnionit, koryon ve amnion enflamasyonunun histopatolojik bulgusu olarak tanımlanır. Enflamasyon sıklıkla amnion sıvısının, fetal membranların, plasentanın veya uterusun bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanır. Klinik pratikte koryoamnionit terimi, gerçek histopatolojik koryoamnionit varlığına bakmaksızın, bakteriyel enfeksiyona işaret eden klinik semptomlar için kullanılır.

Koryoamnionit insidansına dair ulusal veriler yetersizdir ve eski çalışmalardan alınan oranlar populasyonlara göre farklılık göstermektedir. Çalışmalara göre intraamniotik enfeksiyon tüm gebeliklerin % 0,5 ile % 10' unu, sadece term gebeliklerin ise % 0,5-2' sini komplike etmektedir (101). İntraamniotik enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı % 1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran % 10' lara ulaşmaktadır (102). İntraamniotik enfeksiyon, preterm EMR ve preterm doğuma neden olarak birçok prematüriteye bağlı komplikasyona yol açar. Ayrıca, intraamniotik enfeksiyonun prematüre bebeklerde ve term bebeklerde serebral palsiye neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (103).

İntraamniotik enfeksiyona neden olan en sık yol asendan bakteriyel enfeksiyondur. Sıklıkla membranların rüptürü durumunda gelişse de, intakt membranlar varlığında da görülebilir. İntraamniotik enfeksiyon genellikle polimikrobiyaldir ve vakaların birçoğunda aerob ve aneorob mikroorganizmalar biraradadır. İntraamniotik enfeksiyon tespit edilen olguların amnion sıvılarından en sık izole edilen patojenler vajen florasında da bulunan, Gardnerella vaginalis, Üreoplazma ürealitikum, Bakteroides bivius, Grup A, B ve D

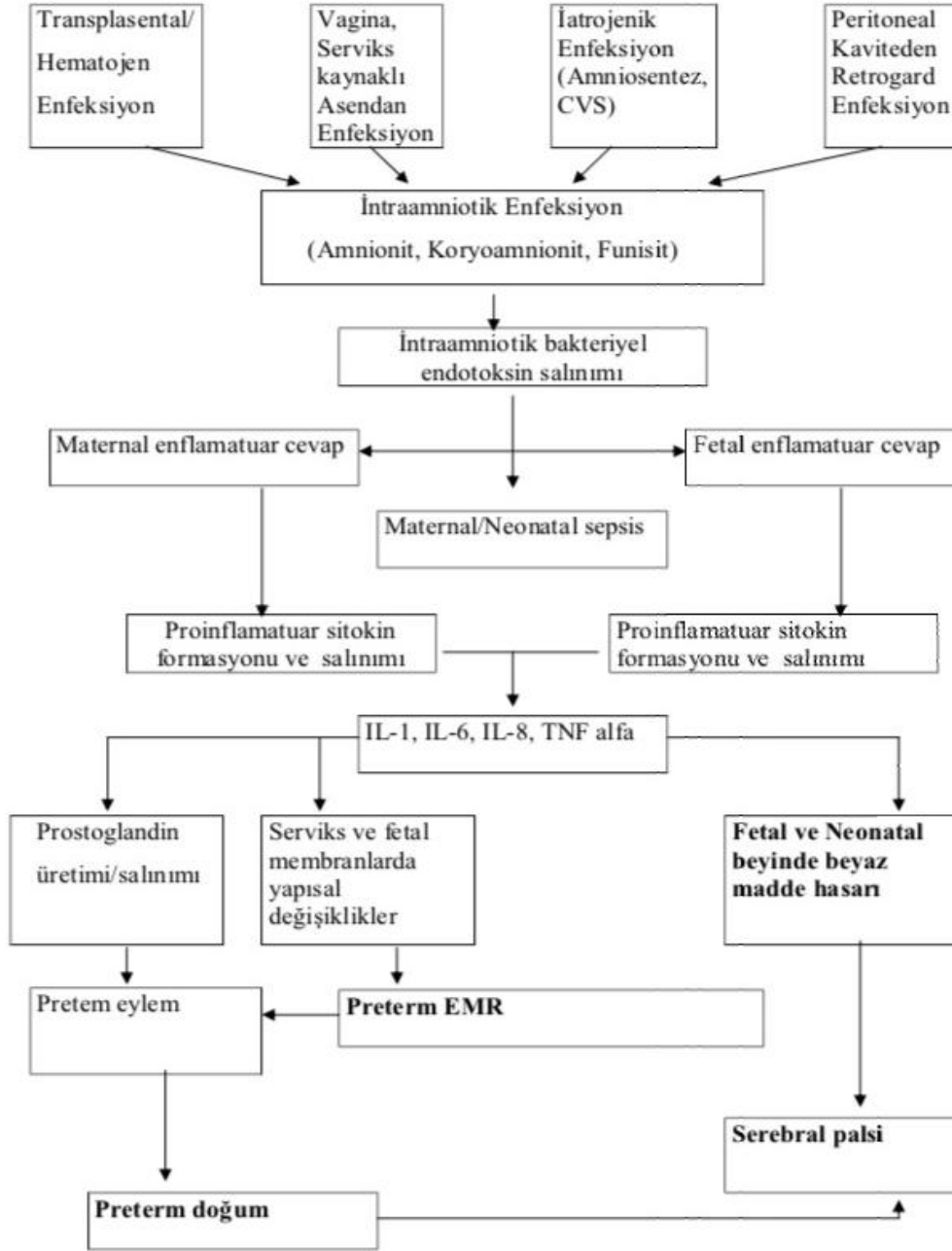
streptokoklar, Peptokokus, Peptostreptokokus ve E. Coli' dir. İntraamniotik enfeksiyona neden olan diğer yollar ise hematojen veya transplental, pelvis kaynaklı retrograd yol, amniosentez ve CVS gibi medikal prosedürlerin sebep olduğu transuterin yoldur (91).

Bakteriler uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, yeterli miktarda endotoksin salgıladıklarında maternal ve fetal enflamasyon cevabını tetikleyerek membranların rüptürü, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara yol açarlar. Kısaca bu enflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriumdaki ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar (104). İntraamniotik enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır

### **Risk Faktörleri ve İlişkili Durumlar**

Fetal membranların ve uterin kavitenin vagendeki patojenlere uzun süre maruziyetine neden olan faktörler intraamniotik enfeksiyon riskini artırır. Nulliparite (ortalama doğum eylemi süresinin fazla olması), prematür ve uzamış membran rüptürü, dijital vaginal muayene, intrauterin basınç kateterleri, fetal skalp elektrodları, ve ürogenital enfeksiyonlar (cinsel yolla bulaşan hastalıklar dahil olmak üzere vaginal ve servikal enfeksiyonlar) bu faktörlerden bazılarıdır (102). Mekonyum varlığının, maternal immun cevabı etkileyerek veya antimikrobiyal aktivitesini azaltacak şekilde amnion kompozisyonunu değiştirerek enfeksiyona neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (105). Maternal kronik hastalıklar, beslenme bozuklukları ve emosyonel stres gibi faktörlerde immun sistemi etkileyerek enfeksiyonlara duyarlı hale getirebilir (106). Risk faktörleri, konak immunitesi ve intraamniotik enfeksiyon arasındaki kesin ilişki oldukça kompleksdir ve halen araştırılmaktadır. Risk faktörleri değerlendirilirken preterm EMR' nin intraamniotik

enfeksiyona neden olabileceği gibi, intraamniotik enfeksiyon varlığına bağlı olarak preterm EMR meydana gelebileceği de unutulmamalıdır.



Şekil 4: İntraamniotik Enfeksiyon Patogenezi

### ***Maternal Komplikasyonlar:***

İntraamniotik enfeksiyonu olan kadınların yaklaşık % 5-10' unda bakteriyemi gelişmektedir. Diğer maternal komplikasyonlar, doğum eyleminde anormallikler, oksitosin ihtiyacında ve sezaryen oranlarında artma olarak sıralanabilir. İntraamniotik enfeksiyon ayrıca postpartum kanama, yara yeri enfeksiyonu, pelvik abse gibi cerrahi komplikasyonları ve postpartum endometrit riskini artırır (107).

Geniş spektrumlu antibiyotikler ve etkili hospitalizasyona bağlı olarak septik şok ve respiratuar distres sendromu gibi intraamniotik enfeksiyon kaynaklı maternal komplikasyonlar gelişmiş ülkelerde oldukça nadir görülmektedir.

### ***Fetal-neonatal komplikasyonlar:***

İntraamniotik enfeksiyon nedenli fetal ve neonatal riskler; sepsis, pnömoni, respiratuar distres ve ölüm olarak sıralanabilir. Bu komplikasyonların oranları gestasyonel yaş azaldıkça dramatik olarak artar.

Neonatal dönemdeki komplikasyonlara ek olarak, uzun dönemde olan nörolojik bozulma ile intraamniotik enfeksiyonun ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon, termde ve pretermde kistik periventriküler lökomalazi (PVL) ve serebral palsi (CP) riskinide artırmaktadır (108). PVL, fetal beyindeki beyaz maddenin hasarı ve yumuşaması ile karakterize olup, etkilenmiş yenidoğanlarda motor disfonksiyona ve/veya serebral palseye yol açabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraamniotik enfeksiyonun serebral palsi riskinde 5 kat artışa yol açtığı bulunmuştur (109).

Otuz adet çalışmanın alındığı bir metaanalizde intraamniotik enfeksiyon ve PVL arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca CP ve PVL sadece klinik koryoamnionitle ilişkili değil, subklinik enfeksiyon göstergesi olan histolojik koryoamnionit ile de ilişkili bulunmuştur

(110). Yeni çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemekte ve koryoamnionitin sadece preterm yenidoğanlar için değil, term ve terme yakın yenidoğanlar içinde CP açısından bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (103).

Fetusda intraamniotik enfeksiyonun nörolojik hasara yol açma mekanizması, preterm EMR ve preterm eylemdeki mekanizmalara benzerdir. Fetus, anne gibi intraamniotik enfeksiyon varlığında enflamatuar cevap oluşturur. Enflamatuar cevabın parçası olarak fetus bol miktarda sitokin üretir (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Bu sitokinlerin fetal beyindeki beyaz madde nekrozunu ve serebral palsiyide kapsayan uzun dönem nörolojik sekeli başlattığına inanılmaktadır (91).

Enflamatuar cevap sendromu; fetal plazma IL-6 düzeyleri ile (>11 pg/ml) ciddi neonatal mortalite ve preterm eylem ilişkisini bulan Gomez ve ark. tarafından tanımlanmıştır (104). Ancak sitokinlerin kesin olarak beyaz madde hasarına yol açtığı bilinirken, neden intraamniotik enfeksiyona maruz kalan fetusların bazılarında kalıcı nörolojik sekel olduğu halen net olarak bilinmemektedir (91). Bazı araştırmacılar, fetal enflamatuar cevap sırasında salınan sitokinlerin, beyaz maddeye direkt olarak zarar verebilen diğer faktörlerin salınımını tetiklediğini ileri sürmektedirler (106). Diğer bir görüş, plasental membranlarda sitokinler aracılığı ile oluşan eflamasyonun plasental dolaşımı bozarak var olan fetal beyin hasarını ağırlaştırdığı yönündedir (103). Yoon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, genetik predispozisyonun fetal enflamatuar cevabın yoğunluğunu belirleyebileceği ve intraamniotik enfeksiyon ile serebral palsy ilişkisinin genetik faktörleride içeren birçok faktörün etkileşiminden gelişebileceği öne sürülmüştür (111). Ancak önemli olan nokta, fetal enflamatuar cevabın ve sonrasında gelişen fetal beyin hasarının antepartum dönemde annede klinik semptomlar gelişmeden önce oluşabileceğidir. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon ile birlikte fetal enflamatuar cevap, sadece maternal enflamatuar cevabın olduğu olgulara oranla, nörolojik olmayan mortalite ve morbiditeyi de daha fazla artırır (112).

## İntraamniotik Enfeksiyon Tanısı ve Önleme

İntraamniotik enfeksiyon tanısı klinik semptomlarla ve kısmen de 38°C üzerindeki maternal ateş ile konur. Maternal taşikardi ( $\geq 100-120$  atım/dk), fetal taşikardi ( $\geq 160$  atım/dk), uterin hassasiyet, bol miktarda kokulu pürülan amnion ve maternal lökositoz ( $>15000-18000$  hc/mm<sup>3</sup>) diğer bulgulardır. Klinik semptomlar intraamniotik enfeksiyon düşündürürken plasental patoloji tanıyı desteklemeyebilir. Bir çalışmada klinik olarak koryoamnionit tanısı konulan olguların % 38' inde histolojik olarak enfeksiyon kanıtına rastlanmamıştır (113). Bu durum olguların normal olduğunu veya enflamatuvar olmayan nedenlerin klinik işaretlere neden olduğunu düşündürebilir. Smulian ve ark. koryoamnionit tanısı konulup ancak histolojik olarak plasentada enfeksiyona dair kanıt olmayan olguların, plasental enfeksiyon saptanan olgulara göre doğum eyleminde epidural anestezi kullanılan olgular olduğunu bulmuşlardır (113). Literatürde epidural anesteziye bağlı maternal ateş tanımlanmıştır. Bir metaanalizde epidural anestezi yapılan kadınlarda ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) insidansının yapılmayanlara oranla 5-6 kat daha fazla (% 95 CI, 4, 0-7, 8;  $P < 0, 001$ ) olduğu saptanmıştır (114). Epidural ilişkili maternal ateş neonatal sepsis ile ilişkili değildir. Bu yenidoğanlarda doğumda ateş olsa da kısa sürede kaybolur ve ek klinik belirtilere rastlanmaz. Aksine histolojik koryoamnionit, klinik semptomlar olmaksızın olabilir. Bir çalışmada subklinik enfeksiyon, klinik enfeksiyondan 2-3 kat daha fazla bulunmuştur (115). Subklinik enfeksiyon preterm eylem, EMR, preterm EMR, PVL ve CP gelişimi ile ilişkilidir. Antepartum subklinik koryoamnionit tanısı, 34. gestasyonel haftadan küçük preterm EMR olgularında riskleri değerlendirmede ve izlem yaklaşımı uygulanacak hastaların seçiminde yardımcı olacaktır. Amniosentezle amnion sıvısında gram boyama, glukoz konsantrasyonu ölçümü, beyaz küre sayımı, lökosit esteraz ölçümü, sitokin ölçümü ve kültür subklinik intraamniotik enfeksiyon tayininde kullanılan yöntemlerdir. Amniosentez yerine bazen vaginada göllenen amnion sıvısında glukoz konsantrasyonu bakılabilmektedir. Ancak

bunlardan amnion sıvı kùltürü halen intraamniotik enfeksiyon tanısındaki en başarılı yöntemdir.

Koryoamnionitte, maternal ve neonatal morbidite açısından farklı vaginal organizmalar farklı potansiyele sahiptir. Bu nedenle en virulan ajanı tesbit ederek uygun antibiyoterapiyi belirlemek ve intraamniotik enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonları azaltmak amaçlanmaktadır. Bakteriyel vaginozise neden olan gram negatif bakteriler EMR ve preterm EMR ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (107, 116).

2006' da yapılan Cochrane sistematik derlemesinde, bakteriyel vaginozisi olan gebelerde antibiyotik tedavisinin enfeksiyonu eradike etmesine rağmen, rutin bakteriyel vaginozis taraması ve tedavisinin preterm doğumu, tedavi edilmeyen gebelere oranla azaltmadığı saptanmıştır. Ancak daha önce preterm doğum öyküsü olan gebelerde yapılan bakteriyel vaginozis tedavisi, preterm EMR ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğum riskini azaltmış ancak preterm doğum ve neonatal sepsis insidansında fark yaratmamıştır. Sonuç olarak gebelerde genel tarama önerilmemekte, ancak semptomatik gebelerin ve preterm doğum öyküsü mevcut asemptomatik enfeksiyonu olan gebelerin erken dönemde (<20 hf) tedavisi önerilmektedir (117).

Grup B streptokok neonatal sepsis nedenidir (118). Koryoamnionit sonrası yenidoğanda GBS sepsis oranı önemli derecede artmaktadır. Ampisilin ve gentamisin ile koryoamnionit tedavisi neonatal GBS sepsis oranını %80 azaltmaktadır. GBS taşıyıcısı gebelerde intrapartum antibiyotik profilaksisinin GBS ilişkili neonatal sepsis oranını %50-80 oranında azalttığı bildirilmiştir (119). Ancak halen intraamniotik enfeksiyon ilişkili CP' yi önleme stratejisi bulunmamaktadır.

## **Koryoamnionitte Tedavi ve Yönetim**

Klinik olarak koryoamnionit tanısı konulduğunda parenteral antibiyoterapi önerilmektedir (119, 120). Antibiyotikler geniş spektrumlu olmalı ve gram pozitif, negatif, tüm aerob ve aneorob bakterileri kapsamalıdır. Antibiyotik rejimlerinin birbirlerine üstünlüklerine dair kesin kanıt olmamakla birlikte genellikle beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir (120).

İntraamniotik enfeksiyon saptanan ve sezaryen olacak olgulara postpartum endometrit riskini azaltması nedeniyle klindamisin veya metranidazol eklenmesi önerilmektedir.

GBS profilaksisi olarak ampisilin veya penisilin alan hastada ateş saptandığında gentamisin eklenmesi önerilmektedir. İntraamniotik enfeksiyon için seçilen antibiyotik rejimleri Tablo 3' de gösterilmiştir (120). Antibiyoterapiye, doğum sonrası 24. saate kadar veya hasta 24-48 saat boyunca afebril olana kadar devam edilmelidir (121).

**Tablo 3: İnteraamniotik Enfeksiyonun İnterpartum Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik Rejimleri**

İlaç	Doz
<b>Kombine Tedaviler</b>	
Ampisilin ve Gentamisin	6 saat aralarla 2 gr. ampisilin ve 2 mg/kg yükleme ardından 8 saat aralarla 1.5 mg/kg gentamisin veya günlük tek doz 4-7 mg/kg gentamisin
Piperasilin /tazobaktam	6 saat aralarla 3.375 gr. piperasilin ve 1.5 gr. tazobaktam
Sefazolin ve Gentamisin	8 saat aralarla 1 gr. sefazolin ve 2 mg/kg yükleme ardından 8 saat aralarla 1.5 mg/kg gentamisin veya günlük tek doz 4-7 mg/kg gentamisin
<b>Tek İlaç Tedavileri</b>	
Ampisilin-sulbaktam	6 saat aralarla 3 gr.
Tikarsilin-klavulanik asit	6 saat aralarla 3.1 gr.
Sefoksitin	12 saat aralarla 2 gr.
Sefuroksim	8 saat aralarla 1.5 gr.
<b>Penisilin alerjisi varsa</b>	
Vankomisin	6 saat aralarla 500 mg.
Eritromisin	6 saat aralarla 1 gr.
Klindamisin	8 saat aralarla 900 mg.
<b>Sezaryenle doğum olmuşsa ek ilaç</b>	
Klindamisin	8 saat aralarla 900 mg. veya kord klemplenmesi sırasında tek doz 900 mg.
Metronidazol	6 saat aralarla 500 mg.

Koryoamnionit doğum endikasyonudur, ancak sezaryen endikasyonu değildir. Uygun antibiyoterapi başlandığında, doğum eylemi normal şekilde devam ediyorsa, sezaryen ile doğumu hızlandırmanın maternal veya fetal sonuçları iyileştirmediği gösterilmiştir (107). Ancak koryoamnionit olan olgularda, anormal doğum eylemi oranı arttığından sezaryen oranlarında artmaktadır (122).

İnterpartum antipiretik kullanımı, özellikle maternal ve fetal taşikardi durumlarında, fetal endikasyonlar nedeniyle önerilmektedir. Asetaminofen kullanımının maternal ateşi düşürerek fetal asit-baz dengesinde iyileşmeye neden olduğu (bikarbonat konsantrasyonu ve

baz defisiti ölçülerek) ve anormal fetal kalp atım trasesinde iyileşme sağladığı (fetal taşikardide azalma, variabilitenin düzelmesi ve geç deselerasyonların kaybolması) gösterilmiştir (123). Maternal ateş ve taşikardi tedaviye yanıt verdiği halde fetal taşikardinin persiste etmesi fetal asidemiye işaret edebilir. Bu durumda neonatal resüstasyon hazırlıkları yapılarak doğum hızlandırılmalıdır. Koryoamnionit varlığında fetal asidemi riskinde artış olması durumunda fetal kalp atımlarının sürekli monitorizasyonu önerilmektedir. Klinik veya subklinik intraamniotik enfeksiyon şüphesinde umbilikal korddan kan gazı alınarak, plasentanın patolojik incelemesi yapılmalıdır (124).

Plasentanın histolojik incelemesini gerektiren intraamniotik enfeksiyon ile ilişkili endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1-) Preterm doğum veya preterm EMR (özellikle < 34 hafta)
- 2-) Kanıtlanmış enfeksiyon ya da enfeksiyon şüphesi
- 3-) Maternal ateş
- 4-) Mekonyum varlığı
- 5-) Uzamış membran rüptürü (> 24 saat)
- 6-) Ölü doğum
- 7-) Perinatal dönemde ölüm
- 8-) Umbilical kord kan pH <7
- 9-) 5. dakika apgar skoru <6
- 10-) 10 dakikadan fazla neonatal ventilatör desteği, neonatal entübasyon, neonatal konvüzyon

Histolojik incelemede saptanan umbilikal kordun akut enflamasyonu ile karakterize “funisit bulgusu”, Fetal Enflamatuar Cevap Sendromu ve kötü neonatal prognoza işaret eder. Pacora ve ark. funisit saptanan yenidoğanlarda, saptanmayanlara oranla klinik ve histolojik koryoamnionit ile neonatal sepsis oranlarının çok daha yüksek olduğunu saptamışlardır (125). Ancak histolojik olarak funisit ve koryoamnionit varlığı ile umbilikal kord kan gazında saptanan metabolik asidoz ilişkili bulunmamıştır (126).

Maternal ve fetal duruma ve antibiyoterapiye cevaba göre koryoamnionit tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirebilir. Term öncesi koryoamnionit semptomları olan, antibiyoterapiye cevap vermeyen veya sepsis bulguları (takipne, konfüzyon, letarji, mental durum değişikliği, kan basıncında düşme, oligüri, soluk ve soğuk ekstermiteler) izlenen olgular mutlaka üçüncü basamak tedavi merkezlerine transfer edilmeli ve multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmelidir (76).

## **FETAL MYOKARDİYAL DOKU DOPPLERİ**

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında mortalitenin ana nedenidir. Dünya nüfusunun artması ve yaşlanması gelecek dekadlarda kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerde artış olacağını düşündürmektedir (127, 128). Bu eğilim, bir takım koruyucu müdahalelerin belli seviyede yapılması ile azaltılabilir. Bu amaçla risk faktörlerinin erken tanınması kritik önem arz etmektedir.

Genetik yatkınlık ve yaşam şekli geleneksel olarak kardiyovasküler riskin ana bileşenleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar vakaların anlamlı bir bölümünde düşük doğum ağırlığının bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu göstermekte ve kardiyovasküler hastalıkların başlangıcının prenatal dönem olduğunu belirtmektedir (129, 130). Bu kavram kardiyovasküler hastalıkların fetal programlanması olarak adlandırılmaktadır. Fetal programlama kavramı ilk olarak Barker (131) tarafından ortaya atılmıştır ve intrauterin

gelişmenin kritik fazları boyunca organ gelişiminde kardiyovasküler yapı ve fonksiyon değişikliklerini de içeren kalıcı değişiklikler oluşturabildiğini desteklemektedir. Bu değişiklikler intrauterin hayatta adaptif yanıtlar olarak görülmekte ancak postnatal hayatta uygunsuz olarak devam ederek erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon yaratabilmektedirler (132). Bu oluşumda deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ve alternatif bağlanma gibi epigenetik mekanizmaları temel alan farklı hipotezler öne sürülmekle birlikte en çok kabul gören teori, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan obezite, diyabetes mellitus (DM), ve hipertansiyon gibi hastalığa yol açan ve ikincil olarak kardiyovasküler risk artışına neden olan fetal metabolik programlamadır (133, 134). Bununla birlikte yapılan yeni bir çalışmada IUGG' nin çocukluk döneminde devam eden primer kardiyak ve vasküler değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu kardiyovasküler değişiklikler hem erken hem de geç fetal gelişme geriliğinde ortaya çıkabilmektedir (135).

Fetal kardiyak etkilenme geç safhalarda, gelişme geriliği ile birlikte gösterilmekle birlikte, fetal kalbin plasental yetmezliğe adaptasyon mekanizmalarının merkezinde olan organ olduğu ve fetal gelişme geriliği fizyopatolojisinde merkezi bir rol üstlendiği çeşitli çalışmalarca desteklenmiştir (136, 138). Yine çeşitli çalışmalarda subklinik kardiyak disfonksiyonun ekokardiyografik ve biyokimyasal bulgularının temel olarak diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (136, 137, 139).

Daha eski çalışmalar, kardiyak parametrelerin sadece ağır gelişme geriliği olan fetüslerde anormalleştiğini gösterse de (139, 140) yeni çalışmalar kardiyak disfonksiyonun erken basamaklardan itibaren subklinik kardiyak disfonksiyonun ortaya çıktığını bildirmişlerdir (136).

Artmış vasküler dirençle birlikte plasental yetmezlik, fetal asidemi, hipoksi, prematür doğum ve fetal ölümle ilişkili IUGG' nin önemli bir nedenidir (141, 142).

Kardiyak diyastolik fonksiyon, hipoksi varlığından sıklıkla etkilenir. IUGG ile ilişkili kardiyak bozukluklar spektrumunda diyastolik disfonksiyon daha erken oluşur (140), ve erken kriter olarak değerlendirilebilir (143). IUGG fetüslerin pulmoner ve sistemik vazokonstriksiyona bağlı artmış sağ ventriküler ard-yük nedeni ile kardiyak outputun sol ventriküle yer değişimi gerçekleşir ve bu da diyastolik disfonksiyona neden olabilir (140).

### **Fetal kardiyak fonksiyonun pulse Doppler ile değerlendirilmesi**

Fetal ekokardiyogram günümüz pratiğinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. Birçok durumda fetal ekokardiyogramın yapılış nedeni fetal kardiyak yapıları değerlendirmektir (144). Prenatal görüntüleme ekokardiyografinin klinik uygulamasının en büyük avantajları; non-invazif, kolay ulaşılabilir ve gebelikte fetüsün gerçek fizyolojik durumunda çalışılabilmesidir. Fetal kardiyak fonksiyonu değerlendirmede geniş çeşitlilikte ekokardiyografi metodları kullanılmıştır fakat bunların prenatal popülasyonda özellikle de kalp yetmezliği olan grupta doğrulanmasının zorluğu gösterilmiştir (145).

Fetal kardiyak yetmezlik, IUGG ve fetal anemi gibi patolojik durumlardan kaynaklanan neonatal mortalite ve morbiditenin nedenidir. Kalp yetmezliğinin erken saptanabilmesi, izlemde ve doğum zamanlanmasında yararlı olabilir. Ancak intrauterine kardiyak yetmezlik, asit, plevral effüzyon, periferik ödem gelişen geç döneme kadar sıklıkla tespit edilmez. Bu uterus içinde fetal kalbin değerlendirilmesinin zorluğundan kaynaklanmaktadır. Atriyoventriküler kapaklardan geçen kan akımı pulse Doppler çalışmaları fetal kardiyak fonksiyon hakkında bilgi sağlasa da patolojik bulgular belirgin derecede kalp yetmezliği varlığında ortaya çıkmaktadır (144).

Fetal kardiyak fonksiyonun incelenmesinde; ejeksiyon fraksiyonu, ventriküler ejeksiyon kuvveti, erken diyastol hızının (E) atriyal sistol hızına (A) oranı (E/A) kardiyak output ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) parametreleri incelenmiştir (139, 140,

146, 147). IUGG' nin erken başladığı olgularda, ejeksiyon fraksiyonu gibi sistolik fonksiyonu gösteren parametreler henüz bozulmamışken, diyastolik disfonksiyonun varlığını gösteren E/A oranlarında artış izlenmiştir (136, 137, 139). Plasental yetmezlikte, kalp yetmezliğine sekonder prekordiyal venlerde bozulma bildirilmiştir. Bu bağlamda duktus venozus, preterm IUGG' de doğum gereksinimini bildiren, perinatal ölümün en önemli göstergesi olarak dikkate alınmıştır (148-150). Bu parametrelerin birçoğu, ciddi olarak etkilenmiş fetüslerde anormalleşir. Bununla birlikte sistolik ve diyastolik fonksiyonun kombine göstergesi olan MPI' in IUGG' nin erken evrelerinde yükselmeye başladığı ve ağırlıklı orantılı yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (136, 151). Ancak bu parametreler ön-yük ve ard-yükten etkilenmekte ve bu parametrelerdeki değişimler kardiyak disfonksiyon belirginleştiğinde izlenmektedir.

### **Fetal kardiyak fonksiyonun doku Doppleri ile değerlendirilmesi**

Ekokardiyografide yeni gelişmelerden biri olan ve myokardiyal hareketin ölçümüne olanak sağlayan doku Doppler görüntülemesi (TDI) kardiyak fonksiyonun daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. TDI, myokardiyal hareketin hızı ve zamanının niteliksel olarak değerlendirilmesini mümkün kılan, tekrarlanabilir bir ekokardiyografik araçtır. Bu yeni ekokardiyografik teknik, kardiyak fonksiyonu dolaysız olarak myokard üzerinde değerlendirdiği ve ön-yük, ard-yükten çok daha az etkilendiği için, myokardiyal hareketi konvansiyonel ekokardiyografiye oranla daha iyi yansıtır (152).

Son on yılda diyastolik fonksiyonun önemi ortaya konulmuştur (144). Erişkinlerdeki çalışmalar göstermiştir ki çeşitli kardiyak problemlerde sistolik fonksiyon normal kalırken diyastolik fonksiyondaki anormallikler daha erken anormalleşir. Bu nedenle diyastolik disfonksiyon kardiyak yetmezliğin daha erken buldusudur (144).

Myokardiyal hızlar, hafif bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonun duyarlı bir göstergesidir ve bu nedenle subklinik kardiyak disfonksiyonun erken tanımlanmasında yararlıdır (153, 154). Erişkin ve çocuklarda TDI'ın yararı, gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları öngerebilen erken bir belirteç olarak gösterilmiştir (155, 156).

İlk olarak 1999' da TDI'ın fetüslerde uygulanabilirliğinin teknik olarak mümkün olduğu Harada tarafından gösterilmiştir (157).

Yapılan çalışmaların sonuçları, IUGG (145, 158, 159), hidrops (160) ve diyabetik anne fetüslerinde (161) TDI'ın kardiyak fonksiyon değişimlerini gösteren hassas bir araç olduğu bildirilmiştir.

Doku doppleri görüntülemesi (TDI) bölgesel myokardiyal hızların direk ölçümüne imkan veren yeni Doppler tekniği gelişimini göstermektedir. (145, 162, 163). Erişkinde çeşitli çalışmalar, sol ventrikül uzun eksen boyunca mitral kapak anulusunun sistolik myokardiyal hızının sol ventrikül (LV) basınç değişiklikleri ile ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) yakından ilişkili olduğunu anjiyografi ile doğrularak göstermiştir. (145, 164, 165). Erken diyastolde akım hızının (E) annular hıza (E') oranının (E/E') da dolum basınçlarıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. (1L, 1L5, 1L6). Bu nedenle, bölgesel myokardiyal hızların global kardiyak fonksiyonu yansıttığı ve her iki ventrikülde de sistolik ve diyastolik fonksiyonu öngörmekte kullanılabileceği önerilmiştir (145). Yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalarda fetal kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için yapılan TDI'ın uygulanabilirliği, artan gestasyonel yaşla birlikte myokardiyal hız değişimlerinin ilişkili olduğunu göstermiştir (144). Buna ek olarak E/E' oranının sağ ventriküler (RV) kalp yetmezliği olan fetuslarda anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (160). Bununla birlikte fetal kalp anomalileri ile ilgili veriler yetersizdir.

TDI, tanısal ekokardiyografik değerlendirmede yeni bir tekniktir. (153). Bu teknik miyokardiyumun relaksasyon hızını doğrudan ölçer ve konvansiyonel pulse Doppler çalışmasının aksine TDI ile değerlendirilen diyastolik fonksiyon yüklenme durumundan çok daha az etkilenmektedir. (166).

TDI; yüksek kalp hızı, önyük ve ard yük durumundan etkilenen pulse Doppler ile yapılan transvalvüler akım analizinin sınırlamaları olmaksızın miyokardiyal sistol ve diyastol hızlarının ölçümünü mümkün kılan bir sonografi tekniğidir (167).

Chan ve arkadaşları, doku Doppleri ile saptanmış miyokardiyal hızın gestasyonel yaşla değişimini bildirmişlerdir (144). Daha sonra oluşturulmuş miyokardiyal doku Doppleri için referans tabloları normal fetal kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını belirtmiş ve intrauterin fetal değerlendirmede diyastolik fonksiyonun, transvalvüler akım hızlarındansa TDI' in daha doğru değerlendirme yaptığı gösterilmiştir (159).

IUGG' de diyastolik fonksiyon fetal hipoksinin erken belirteci olabilir (144). IUGG ile ilgili fetal kardiyak fonksiyonu saptamanın önemini dikkate alarak karar verme sürecini geliştirdiği (168) ve neonatal prognozun belirlenmesine yardımcı olduğu için, (149, 169) ventriküler diyastolik fonksiyonu değerlendirme amacı ile, TDI' yi ek yöntem olarak kullanılır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, prospektif kesitsel kontrollü çalışma olarak tasarlandı. Temmuz 2016-Mart 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde yatmakta olan preterm erken membran rüptürü tanılı gebeler ile Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniği'ne başvuran gebelerin demografik verileri alınarak ve sonografik değerlendirmeleri tek bir hekim tarafından yapılarak yürütüldü. Çalışmaya hastane etik kurulundan 2017 yılında alınan onay ile başlandı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

- 1) Çoğul gebeler
- 2) Viabilite sınırının altında preterm erken membran rüptürü tanısı olan gebeler
- 3) Bilinen kromozomal veya yapısal fetal anomalisi olan gebeler
- 4) Fetal enfeksiyon lehine bulgusu olan gebeler
- 5) Preterm erken membran rüptürü olup amnios sıvı indeksi normal olan hastalar
- 6) Fetal kalbi etkileyebilecek diyabet, kolestaz gibi ek medikal hastalığı olan gebeler

Antenatal dönemde hastanemizde takip edildiği sırada tanı konulan, dış merkezden refere edilmiş veya antenatal izlemi bulunmayıp hastanemiz acil servisine başvurusu sırasında tanı alarak perinatoloji servisine yatırılan, gestasyonel haftası ilk trimesterde yapılmış başpopo mesafesine (CRL) göre tanımlanarak, bilinen kromozomal veya yapısal fetal anomalisi olmayan preeklampitik hastalar ve gebe polikliniğine başvuran, kriterleri karşılayan gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan tüm gebelere aydınlatılmış gönüllülük onam

formu imzalatıldı. Buna göre, çalışmanın kapsadığı süreçte servise yatan 17 EMR tanıılı hastaya ve gebe polikliniğine başvuran 47 gebeye gönüllülük onam formu imzalatılarak demografik bilgileri alındı, fetal biyometri, umbilikal arter doppleri ve fetal kardiyak doku Doppleri ile birlikte konvasiyonel kardiyak Doppler incelemesi yapıldı. Preeklampatik 3 gebe maternal obezite nedeni ile optimal kardiyak görüntü sağlanamadığı için, 1 gebe fetüsünde daha önce tanımlanmamış Aort koarktasyonu saptandığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin yaşları, obstetrik ve jinekolojik anamnezleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), sigara kullanıp kullanmadıkları ek hastalıkları olup olmadığı, CRL'ye göre gestasyonel yaşları kaydedildi.

Bütün hastalar, Voluson 730 pro (General Electrics Medical Systems, Zipf, Austria) ile ultrasonografik olarak değerlendirildi. Fetal biyometrik ölçümleri, umbilikal arter doppler değerlendirmeleri yapıldı. Görüntüleme, 2-10mHZ frekanslı probalar ile abdominal olarak yapıldı.

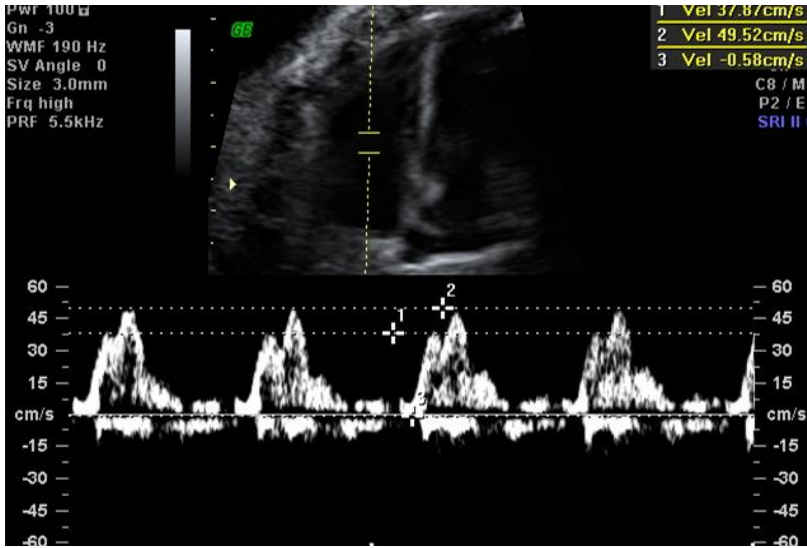
Sonografik değerlendirmede tahmini fetal ağırlık (EFW), Hadlock metodu (221) ile hesaplandı. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) tanısı, ultrasonografik değerlendirmede biparietal çap (BPD), kafa çevresi (HC), abdominal çevre (AC) ve femur uzunluğuna göre hesaplanan tahmini fetal ağırlığın (EFW) 10. persantilin altında olması ile konuldu.

Amnion sıvı indeksi (ASİ) USG de uterus gözlemsel olarak 4 eşit kadrana ayrılıp her kadrandaki en geniş vertikal derinlik ölçülüp toplandı. ASİ 5 ve 5 ten küçük olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Umbilikal arter Doppler ölçümleri, fetüs hareketsizken, umbilikal arterin serbest ansından, ses dalgalarına olan açısı 20° 'den daha az olacak şekilde yapıldı, ölçümler en az 10 sikluluk sabit bir sekans sonrasında kaydedilerek pulsatilite indeksi (PI) hesaplandı. Pulsatilite indeksleri 1, 2' nin altında (düşük) ve üstünde (yüksek) olarak gruplandırıldı.

Kardiyak değerlendirme tüm vaka ve kontrollerde pulse Doppler ve doku Doppler görüntüleme ile (TDI) yapıldı.

Pulse Doppler incelemede, erken (E) ve geç (A) transvalvuler dolum hızları ölçüldü. (Şekil 4) Atriyoventriküler akım hız dalga formları apikal veya bazal dört oda görünümünden elde edildi. Örnek volümü, triküspit kapak yapraklarının hemen ucundan alınarak 3 kere ölçüldü. Kaydedilen E ve A dalgalarının pik hız ortalamaları alınarak E/A oranı hesaplandı.



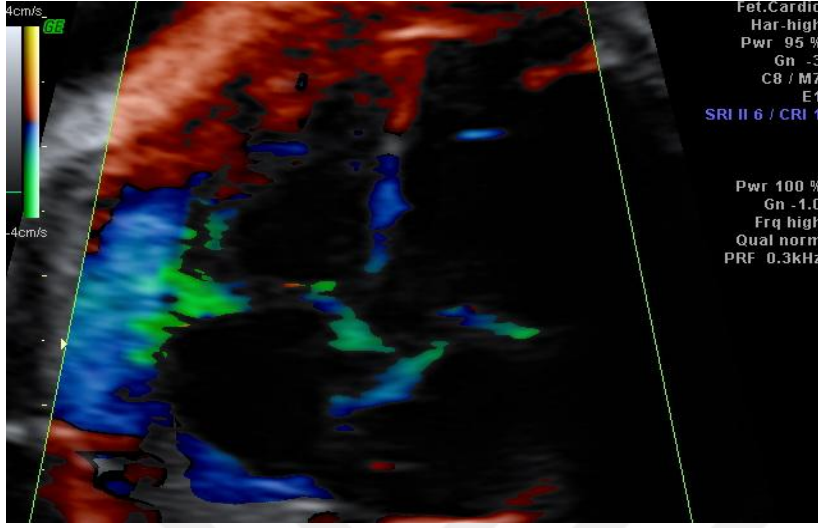
**Şekil 5: E ve A dalgalarının hız ölçümü**

**1) E dalgasının hızı, 2) A dalgasının hızı**

Doku Doppler görüntüleme (TDI) 2-10mHZ frekanslı probalar kullanılarak gerçek zamanlı olarak gerçekleştirildi. Pulse doku doppleri yapılırken cihaz ayarları; akış hızı (Sweep speed) 5cm/s, gain-10dB, duvar hareket filtresi (WMF) 210 HZ olacak şekilde yapıldı. (Şekil 5)

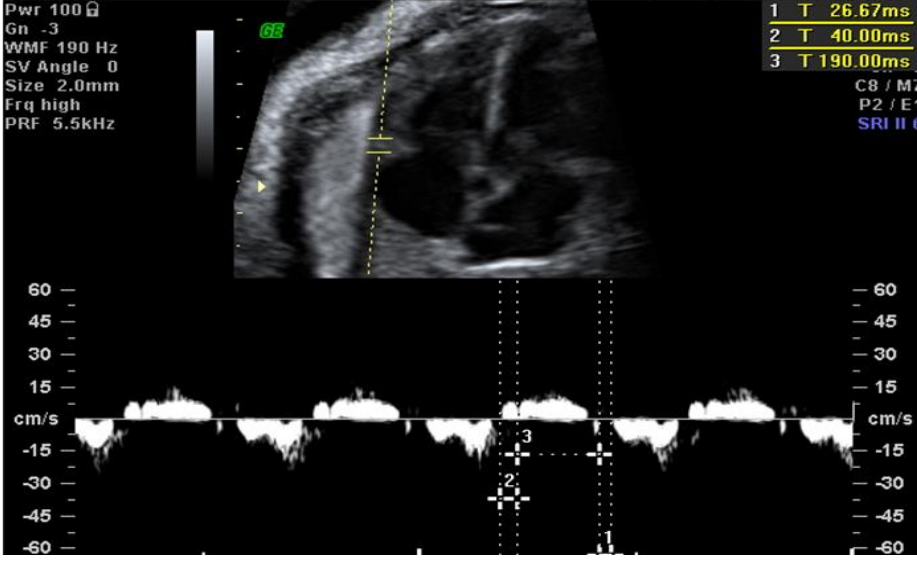
Apikal ya da bazal dört oda kesitinde triküspit kapak anülüsünün sağ ventrikülle birleştiği düzlemde örneklem aralığı 2-4 mm arasında tutularak myokard dokusunun pulse doku

doppleri ile analizi yapıldı. Sağ ventrikül serbest duvarı ile prob arasındaki açı 20 derecenin altında tutuldu, açı düzeltilmesi yapılmadı.



**Şekil 6: TDI görünümü**

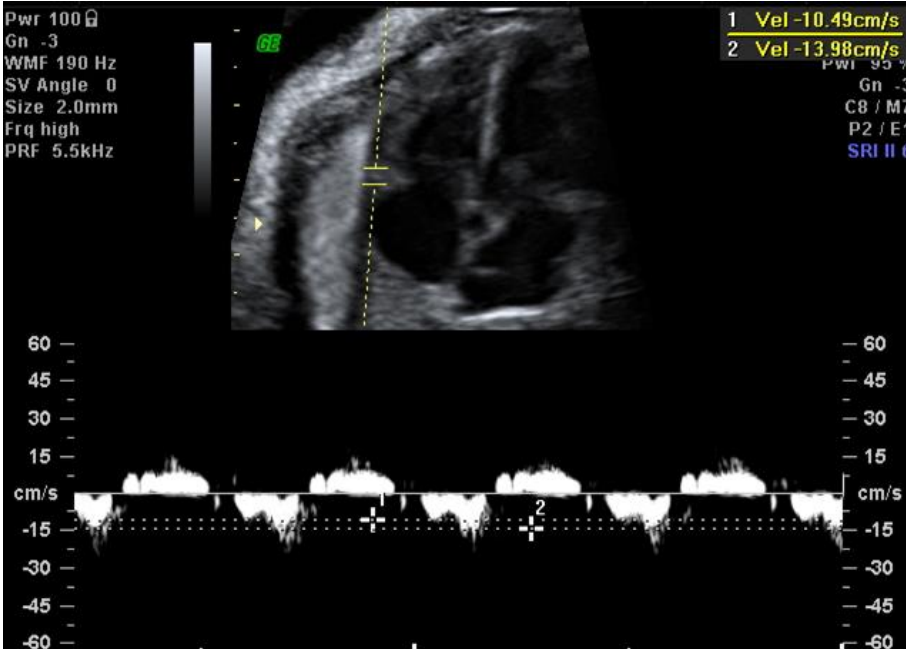
Pulse doku doppleri ile elde edilen trasede, A' dalgası sonrasında başlayan ilk pozitif dalga olan izovolümetrik kontraksiyon dalgasının süresi (IVK), İkinci pozitif dalga olan ejeksiyon süresi (ET') ve sistol bitimi ile triküspit kapağın kılığı arasında geçen süre olan izovolümetrik gevşeme süresi (IVR) ölçüldü. Her ölçüm 3 kez yapılarak ortalamaları alındı. IVK ve IVR toplamının ET' değerine oranını gösteren myokardiyal performans indeksi (MPI') hesaplandı. (Şekil 6) Erken diyastolik annüler hız (E') hızı ölçüldü. E değerinin pulse Dopplerde ölçülen E' değerine oranı (E/E') hesaplandı. (Şekil 7)



**Şekil 7: IVR, IVK ve ET' ölçümleri**

1) IVR, 2) IVK, 3) ET'

MPI' IVR ve IVK toplamının ET' 'ne oranıdır.



**Şekil 8: E' (1) ve A' (2) dalga hız ölçümleri**

## BULGULAR

Bu prospektif çalışmaya, Aralık 2016- Mart 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi' nde, yaşları 18 ile 39 yıl arasında değişmekte olup, toplam 63 gebe olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm olguların %73' si (n=46) kontrol, %27' ü (n=17) vaka grubu olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan vaka grubunda VKİ ölçümleri 21, 10 ile 31, 30 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmekte olup, ortalama 26, 58±3, 05 kg/m<sup>2</sup> olarak, gravida sayıları 1 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalama 2, 94±1, 74 olarak saptanırken, parite sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama 1, 47±1, 12 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde olguların abort sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama 0, 41±1, 06 olarak saptanırken, küretaj sayıları 0 ile 1 arasında değişmekte olup, ortalama 0, 06±0, 24 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların gestasyon haftası 27 ile 33 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 29, 71±1, 61 hafta olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların AC persantil ölçümleri 2, 00 ile 75, 50 arasında değişmekte olup, ortalama 39, 15±24, 58 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların EFW persantil ölçümleri 3, 00 ile 65, 0 arasında değişmekte olup, ortalama 29, 14±15, 52 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların A. Umblikalis PI ölçümleri 0, 57 ile 1, 88 arasında değişmekte olup, ortalama 1, 07±0, 28 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların A. Umblikalis S/D ölçümleri 1, 78 ile 7, 21 arasında değişmekte olup, ortalama 3, 07±1, 30 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların E değerleri 19, 23 – 44, 15 cm/s arasında değişmekte olup, ortalama 31, 45±6, 46 cm/s olarak saptanırken; A değerleri 37, 03 – 65, 30 cm/s arasında

değişmekte olup, ortalama 52, 51±7, 96 cm/s olarak; E/A oranları ise 0, 45 – 0, 88 arasında değişmekte olup, ortalama 0, 68±0, 10 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların IVK ölçümleri 13, 33 – 66, 67 ms arasında değişmekte olup, ortalama 48, 55±12, 35 ms olarak saptanırken, IVR ölçümleri 33, 33 – 70, 00 ms arasında değişmekte olup, ortalama 50, 44±10, 48 ms olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların SİSTOL ölçümleri 126, 67-186, 67 ms arasında değişmekte olup, ortalama 157, 25±15, 94 ms olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların TEI' ları 0, 46-0, 92 arasında değişmekte olup, ortalama 0, 63±0, 11 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların E' ölçümleri 7, 41 – 29, 20 cm/s arasında değişmekte olup, ortalama 17, 25±5, 77 cm/s olarak saptanırken, E/ E' oranları 0, 84 – 3, 84 arasında değişmekte olup, ortalama 2, 04±0, 82 olarak hesaplanmıştır.

Parite çalışma grubunda ortalama 1, 47±1, 12, kontrol grubunda ise ortalama 0, 79±0, 74 saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır (p<0, 05).

Gruplara göre olguların yaş, vücut kitle indeksi, gravida, abortus ve küretaj sayıları istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. (p>0, 05).

Gruplara göre olguların gestasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0, 05); kontrol grubu olguların gestasyon süresi, çalışma grubu olgulara göre yüksektir.

Hastaların ortalama AC persantil ölçümleri çalışma grubunda ortalama 39, 15±24, 58 ve kontrol grubunda ortalama 50, 71±22, 05 olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. EFW persantil ölçümleri çalışma grubunda ortalama 29, 14±15, 52, kontrol grubunda ise 45, 82±21, 55 olarak saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0, 05).

Çalışma grubunda umbilical arter PI değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ). Bunun yanında umbilical arter S/D oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Gruplar pulse Doppler incelemesinde E ve A değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. (sırasıyla  $p = 0,000$ ,  $p = 0,005$ ). Bunun yanında iki grup arasında E/A değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p = 0,097$ ).

TDI incelemelerinde, ortalama IVK değerleri çalışma grubunda  $48,55 \pm 12,35$  ms, kontrol grubunda ise  $37,29 \pm 7,13$  ms olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). IVR değerleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama  $50,44 \pm 10,48$  ms ve  $29,93 \pm 6,69$  ms olarak ölçülmüş olup yine çalışma grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

SİSTOL değerleri çalışma grubunda ortalama  $157,25 \pm 15,94$  ms ve kontrol grubunda ortalama  $194,69 \pm 14,62$  ms olarak ölçülmüştür ve çalışma grubunda anlamlı olarak kısa izlenmiştir ( $p = 0,000$ ).

TEI ölçümleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla  $0,63 \pm 0,11$  ve  $0,34 \pm 0,07$  olarak saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p = 0,000$ ).

Yine TDI incelemelerinde, ortalama E' değerleri çalışma grubunda ortalama  $17,25 \pm 5,77$  cm/s, kontrol grubunda ise ortalama  $9,52 \pm 1,40$  cm/sn olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda anlamlı olarak kısalmıştır ( $p = 0,000$ ).

E/E' oranları çalışma grubunda  $2,04 \pm 0,82$ , kontrol grubunda  $4,12 \pm 0,91$  olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,000$ ).

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel

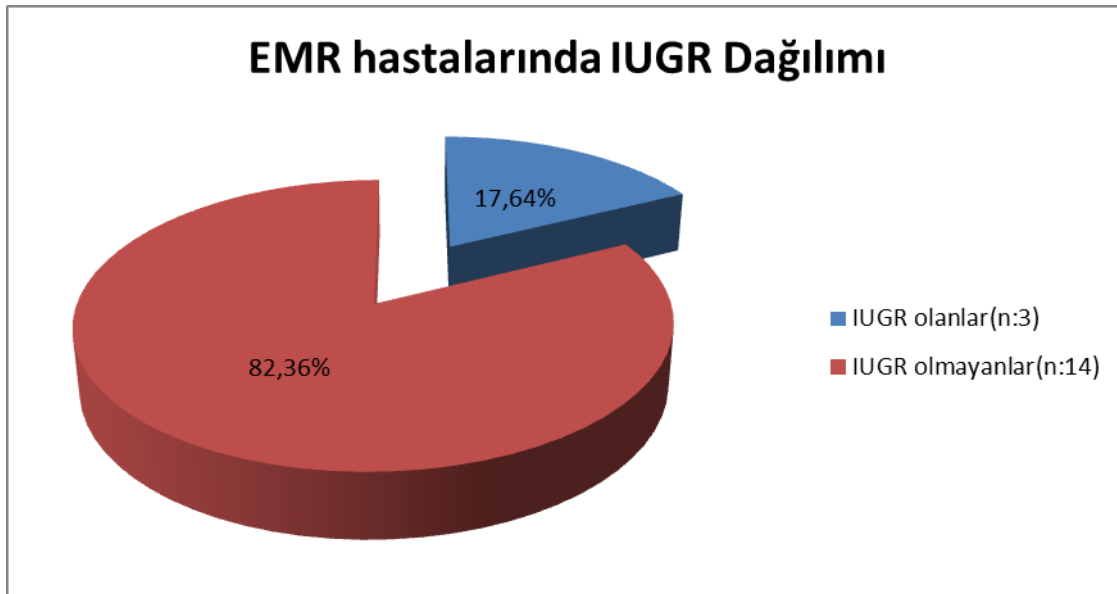
verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher' s Exact test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman' s Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0, 01$  ve  $p < 0, 05$  düzeylerinde değerlendirildi.

**Tablo 4: EMR Hastalarının Demografik Özelliklerin Dağılımı**

	<b>Min – Max</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	19 – 39	29, 35±6, 73
<b>Boy (cm)</b>	15-168	91, 82±74, 13
<b>Kilo (kg)</b>	52-88	66, 41±8, 87
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21, 1 – 31, 3	26, 58±3, 05
<b>Gravida</b>	1 – 7	2, 94±1, 74
<b>Parite</b>	0 – 4	1, 47±1, 12
<b>Abortus</b>	0 – 4	0, 41±1, 06
<b>Küretaj</b>	0 – 1	0, 06±0, 24
<b>Gestasyon Haftası</b>	27 – 33	29, 71±1, 61

**Tablo 5: EMR Hastalarının USG Parametrelerinin Dağılımı**

	<b>Min – Max</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>AC Persantil</b>	2, 00 – 75, 50	39, 15±24, 58
<b>EFW persantil</b>	3, 00 – 65, 0	29, 14±15, 52
<b>IUGR</b>	0-1	0, 18±0, 39
<b>A. UMB PI</b>	0, 57 – 1, 88	1, 07±0, 28
<b>A. UMB S/D</b>	1, 78-7, 21	3, 07±1, 30
<b>E</b>	19, 23 – 44, 15	31, 45±6, 46
<b>A</b>	37, 03 – 65, 30	46, 37±8, 06
<b>E/A</b>	0, 45 – 0, 88	0, 68±0, 10
<b>IVK</b>	13, 33 – 66, 67	48, 55±12, 35
<b>IVR</b>	33, 33 – 70, 00	50, 44±10, 48
<b>SİSTOL</b>	126, 67-186, 67	157, 25±15, 94
<b>TEI</b>	0, 46-0, 92	0, 63±0, 11
<b>E'</b>	7, 41 – 29, 20	17, 25±5, 77
<b>E/E'</b>	0, 84 – 3, 84	2, 04±0, 82



**Şekil 9: EMR hastalarında IUGR dağılımı**

**Tablo 6: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

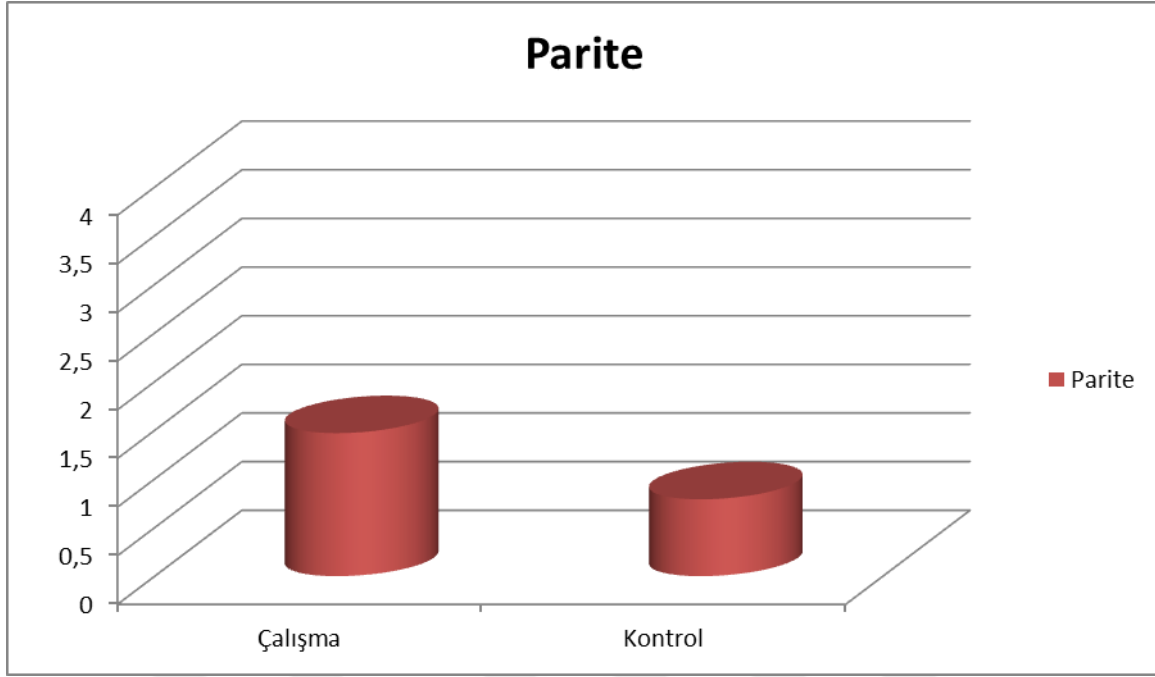
		<b>Çalışma (n=17)</b>	<b>Kontrol (n=46)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	<b>Ort±SD</b>	29, 35±6, 73	27, 61±4, 81	0, 313
	<b>Min-Max</b>	19-39 (29, 00)	18-37 (27, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>VKİ</b>	<b>Ort±SD</b>	26, 58±3, 05	27, 15±3, 98	0, 733
	<b>Min-Max</b>	21, 1-31, 3 (27, 54)	20, 40-36, 90 (26, 90)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>Gravida</b>	<b>Ort±SD</b>	2, 94±1, 74	2, 13±1, 09	0, 081
	<b>Min-Max</b>	1 - 7 (2, 00)	1-6 (2, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>Parite</b>	<b>Ort±SD</b>	1, 47±1, 12	0, 79±0, 74	<b>0, 015**</b>
	<b>Min-Max</b>	0 - 4 (1, 00)	0-3 (1, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>Abortus</b>	<b>Ort±SD</b>	0, 41±1, 06	0, 26±0, 58	0, 869
	<b>Min-Max</b>	0-4 (0, 00)	0-3 (0, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>Küretaj</b>	<b>Ort±SD</b>	0, 06±0, 24	0, 11±0, 61	0, 817
	<b>Min-Max</b>	0-1 (0, 00)	0-4 (0, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			
<b>Gestasyon Süresi</b>	<b>Ort±SD</b>	29, 71±1, 61	30, 33±1, 87	0, 230
	<b>Min-Max</b>	27-33 (30, 00)	27-34 (30, 00)	
	<b>(Medyan)</b>			

**\*\*p<0, 05, \*\* işaretli olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.**

**Tablo 7: Gruplara Göre USG Değişkenlerinin Değerlendirilmesi**

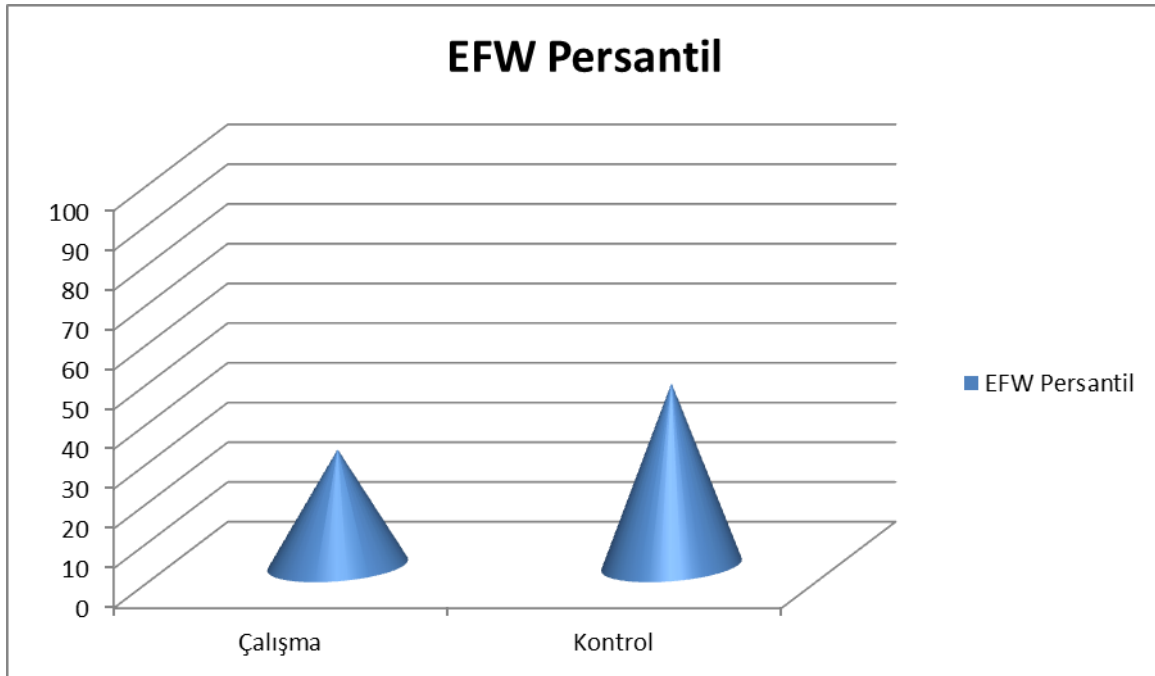
		<b>Çalışma (n=17)</b>	<b>Kontrol (n=46)</b>	<b>p</b>
<b>AC Persantil</b>	<b>Ort±SD</b>	39, 15±24, 58	50, 71±22, 05	0, 161
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	2, 00 – 75, 50 (42, 70)	11, 00-87, 80 (48, 20)	
<b>EFW Persantil</b>	<b>Ort±SD</b>	29, 14±15, 52	45, 82±21, 55	<b>0, 010**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	3, 00 –65, 0 (27, 70)	13, 2-91, 4 (41, 00)	
<b>A. UMB PI</b>	<b>Ort±SD</b>	1, 07±0, 28	0, 92±0, 12	<b>0, 011**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	0, 57–1, 88 (1, 05)	0, 67-1, 23 (0, 90)	
<b>A. UMB S/D</b>	<b>Ort±SD</b>	3, 07±1, 30	2, 61±0, 36	0, 218
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	1, 78-7, 21 (82)	1, 93-3, 65 (2, 54)	
<b>E</b>	<b>Ort±SD</b>	31, 45±6, 46	38, 37±6, 20	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	19, 23 – 44, 15 (31, 43)	24, 72-51, 69 (45)	
<b>A</b>	<b>Ort±SD</b>	46, 37±8, 06	52, 51±7, 96	<b>0, 005**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	37, 03 – 65, 30 (42, 73)	38, 10-69, 72 (99)	
<b>E/A</b>	<b>Ort±SD</b>	0, 68±0, 10	0, 73±0, 08	0, 097
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	0, 45 – 0, 88 (67)	0, 52-0, 90 (0, 72)	
<b>IVK</b>	<b>Ort±SD</b>	48, 55±12, 35	37, 29±7, 13	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	13, 33 – 66, 67 (46, 67)	20, 00-50, 00 (40, 00)	
<b>IVR</b>	<b>Ort±SD</b>	50, 44±10, 48	29, 93±6, 69	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	33, 33 – 70, 00 (53, 30)	20, 00-50, 00 (30, 00)	
<b>SİSTOL</b>	<b>Ort±SD</b>	157, 25±15, 94	194, 69±14, 62	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	126, 67-186, 67 (156, 67)	160-230 (191, 67)	
<b>TEI</b>	<b>Ort±SD</b>	0, 63±0, 11	0, 34±0, 07	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	0, 46-0, 92 (0, 63)	0, 21-0, 51 (0, 35)	
<b>E'</b>	<b>Ort±SD</b>	17, 25±5, 77	9, 52±1, 40	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	7, 41 – 29, 20 (16, 86)	7, 00-14, 46 (9, 44)	
<b>E/ E'</b>	<b>Ort±SD</b>	2, 04±0, 82	4, 12±0, 91	<b>0, 000**</b>
	<b>Min-Max (Medyan)</b>	0, 84 – 3, 84 (03)	2, 03-5, 83 (4, 11)	

\*\*p<0, 05, \*\* işaretli olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



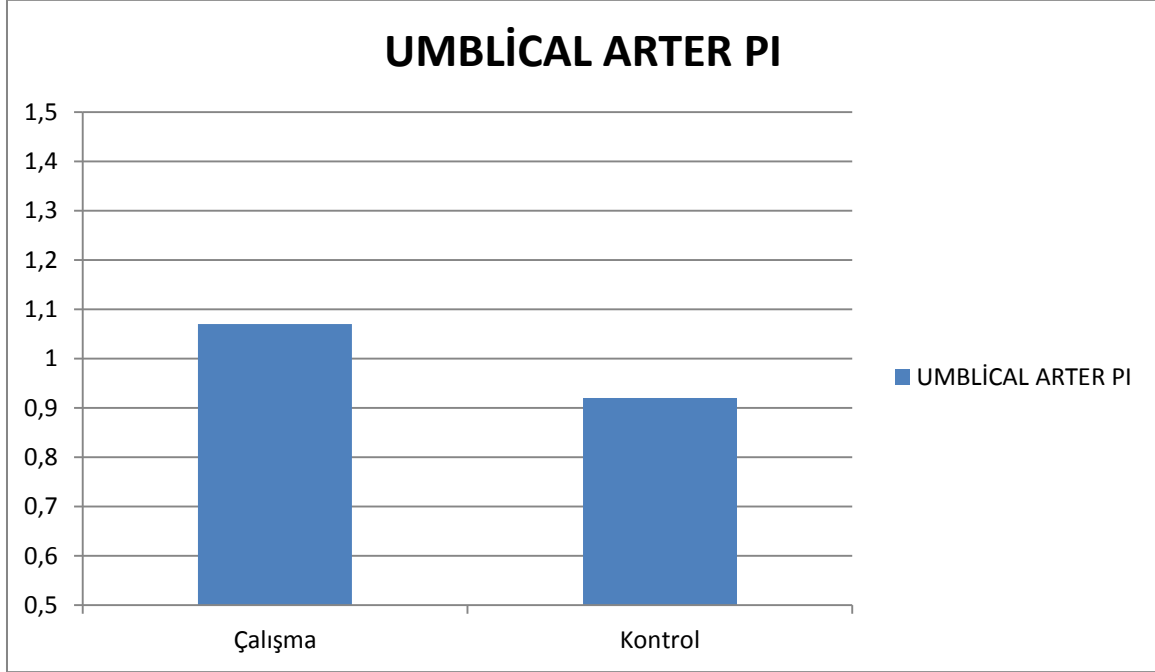
**Şekil 10: Çalışma ve kontrol grubu arasındaki parite ilişkisi**

Parite çalışma grubunda ortalama  $1,47 \pm 1,12$ , kontrol grubunda ise ortalama  $0,79 \pm 0,74$  saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).



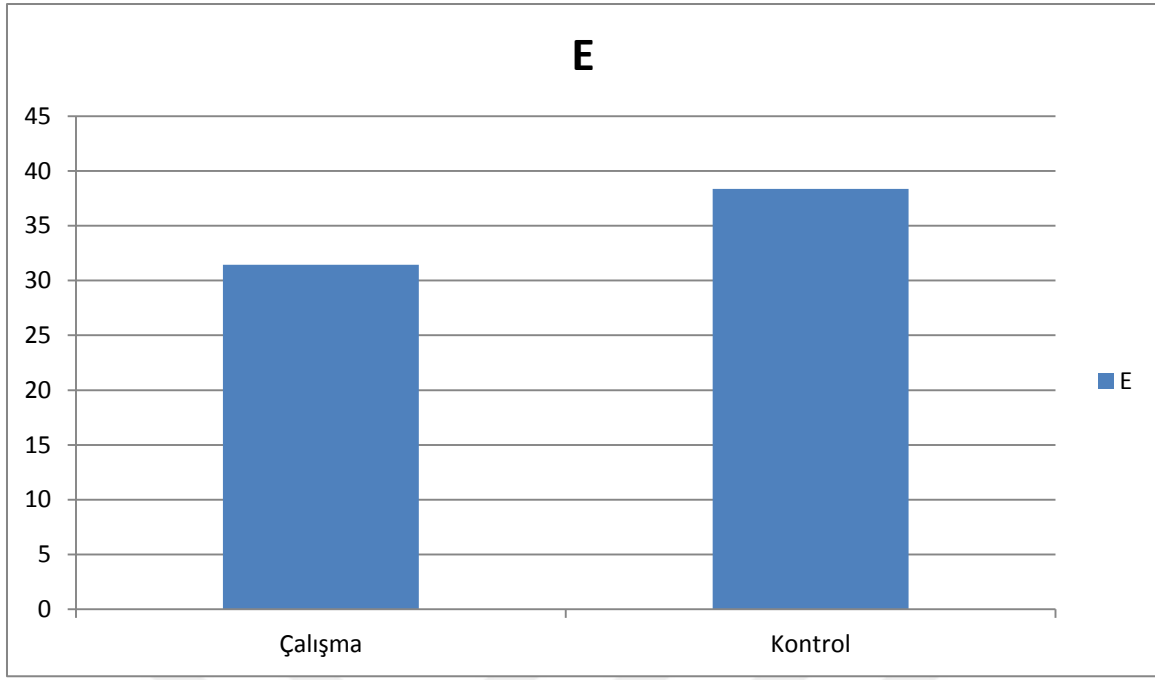
**Şekil 11: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki EFW ilişkisi**

EFW persantil ölçümleri çalışma grubunda ortalama  $29,14 \pm 15,52$ , kontrol grubunda ise  $45,82 \pm 21,55$  olarak saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

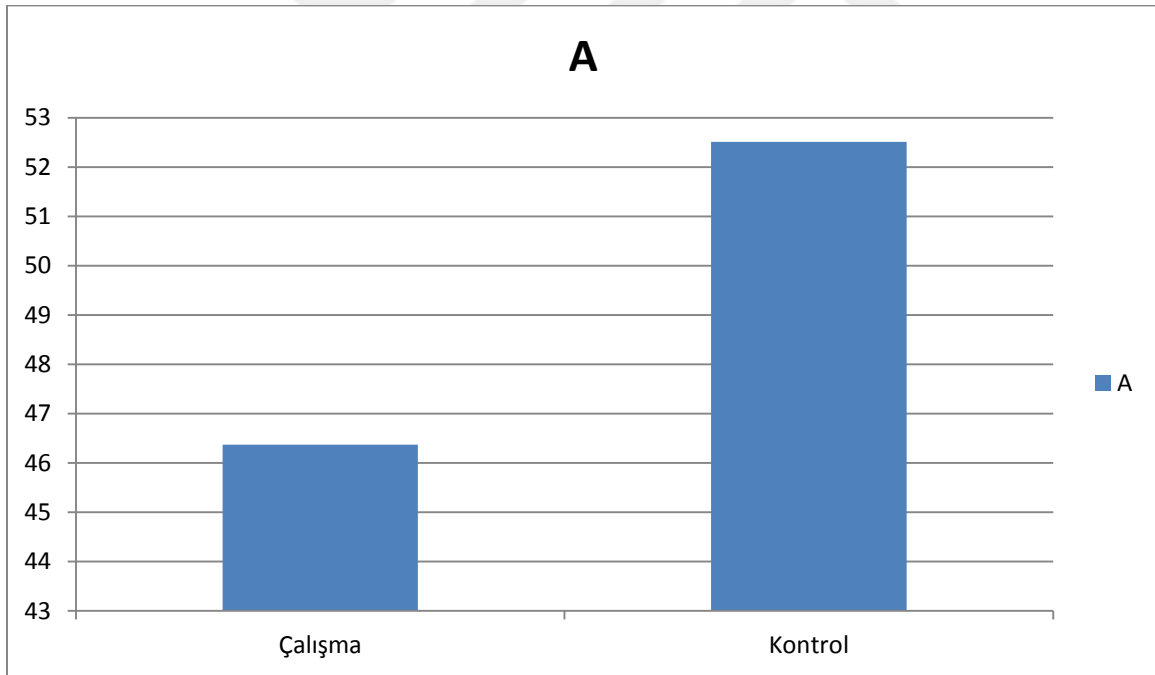


**Şekil 12: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki Umnblikal arter PI ilişkisi**

Çalışma grubunda umbilical arter PI değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ). Bunun yanında umbilical arter S/D oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.



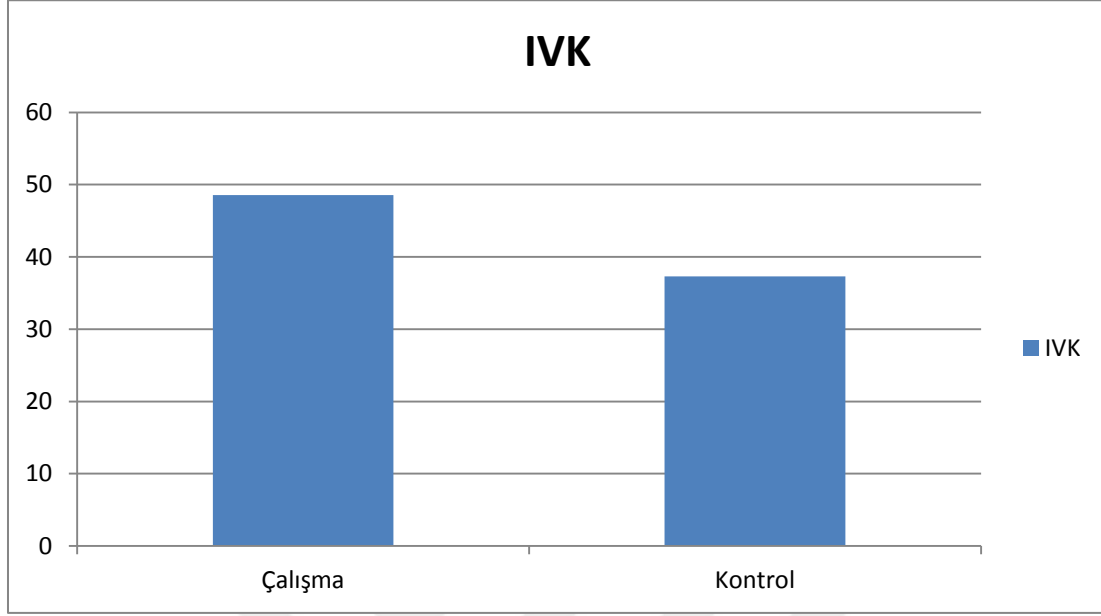
*Şekil 13: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E değeri ilişkisi*



*Şekil 14: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki A değeri ilişkisi*

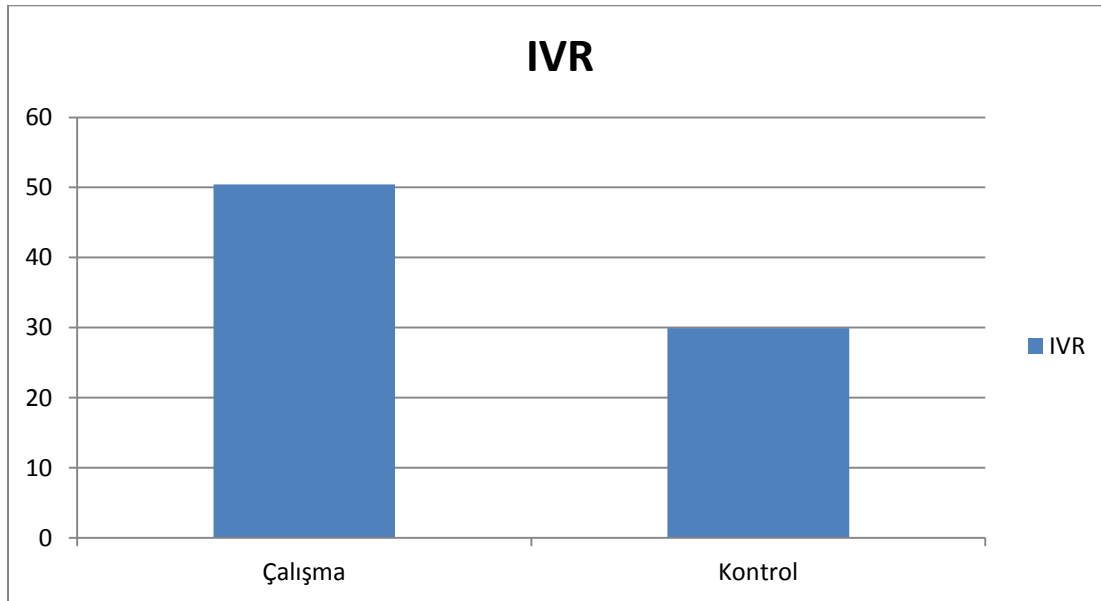
Gruplar pulse Doppler incelemesinde E ve A değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı olarak bu değerlerin azalmış olduğu saptanmıştır. ( sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).

005). Bunun yanında iki grup arasında E/A değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p=0,097$ ).



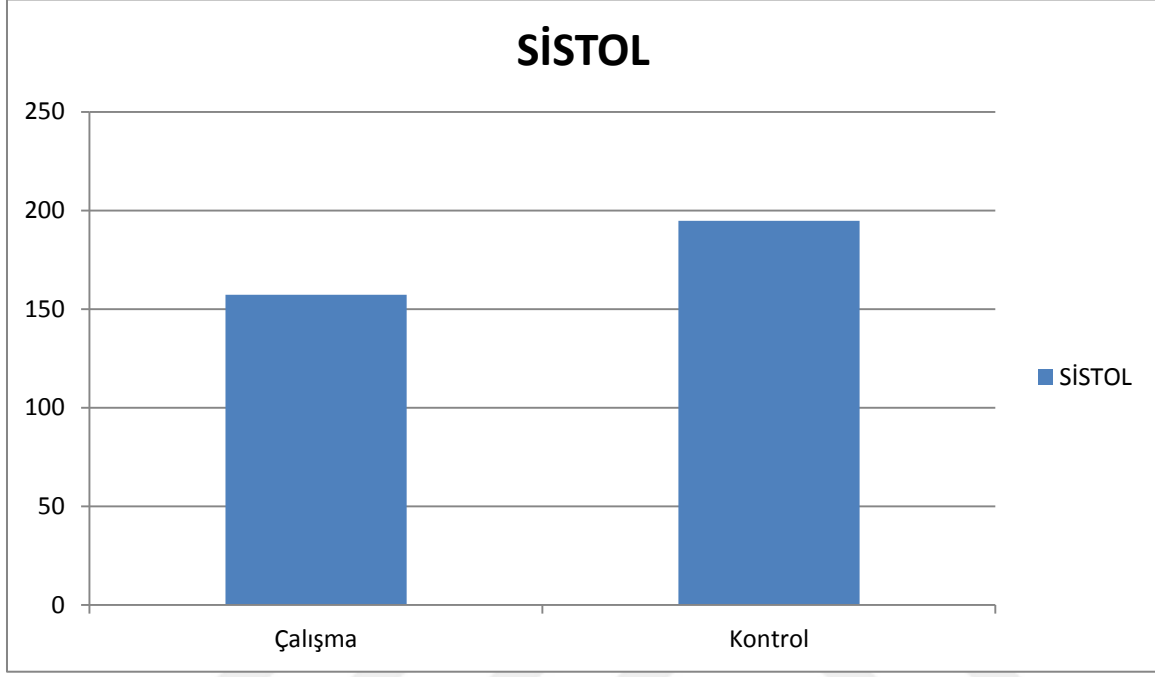
**Şekil 15: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki IVK değeri ilişkisi**

TDI incelemelerinde, ortalama IVK değerleri çalışma grubunda  $48,55 \pm 12,35$  ms, kontrol grubunda ise  $37,29 \pm 7,13$  ms olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



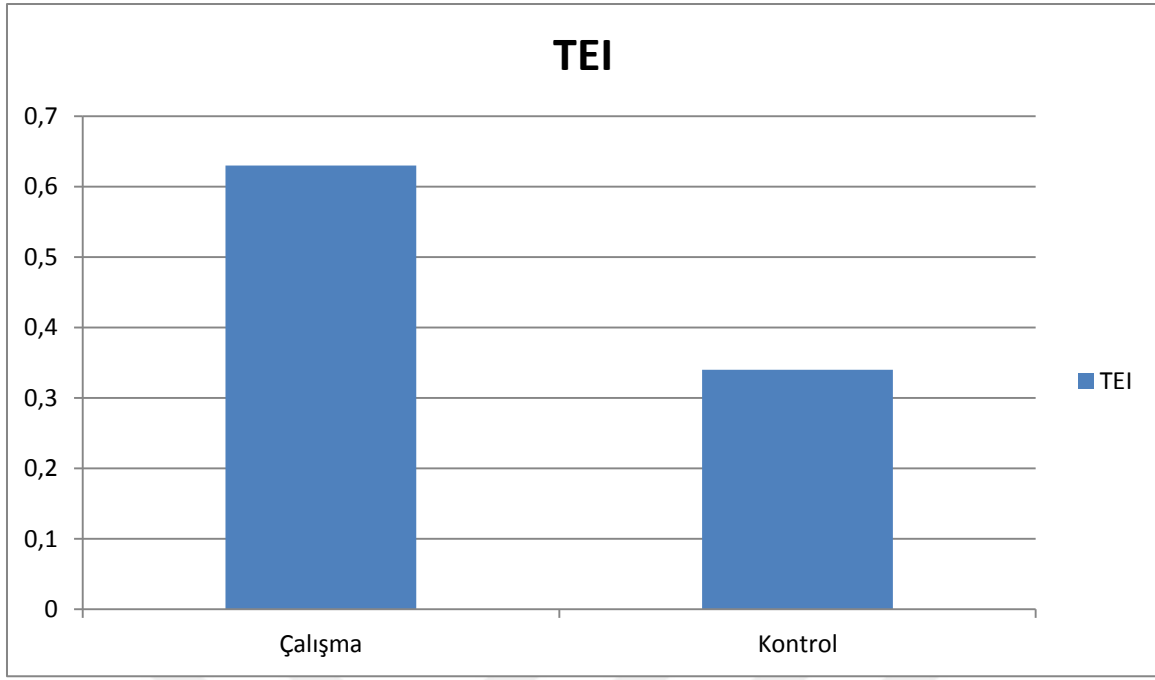
**Şekil 16: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki IVR değeri ilişkisi**

IVR değerleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama 50, 44±10, 48 ms ve 29, 93±6, 69 ms olarak ölçülmüş olup yine çalışma grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p < 0, 05$ ).



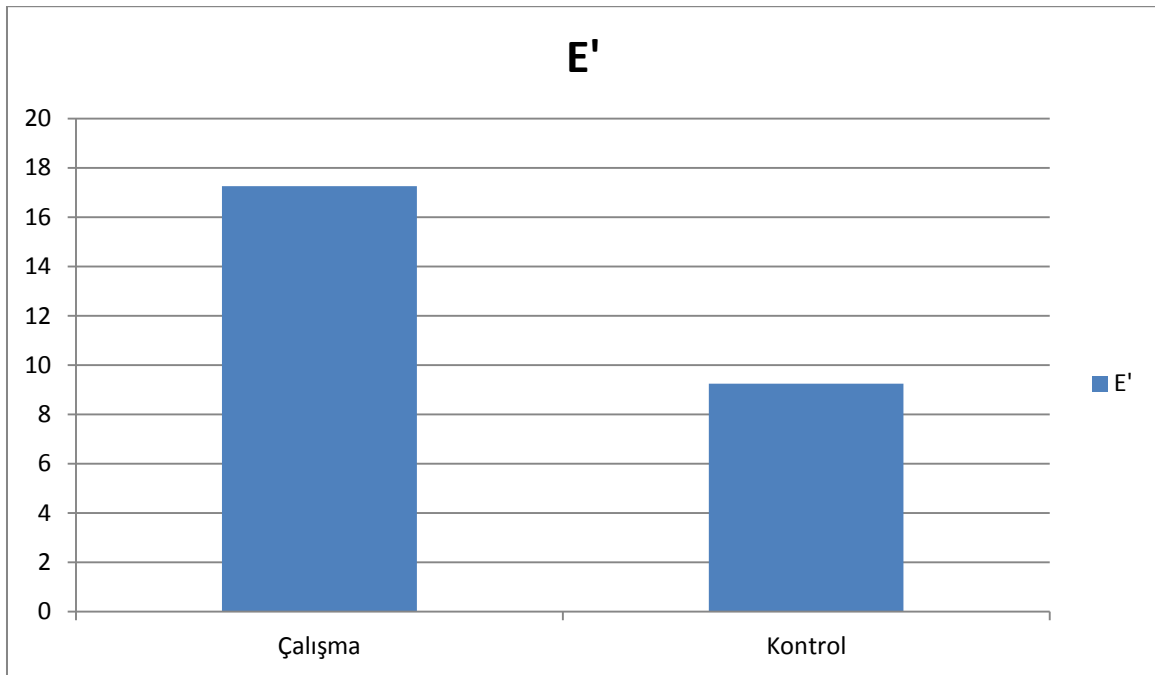
**şekil 17: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki sistol değeri ilişkisi**

SİSTOL değerleri çalışma grubunda ortalama 157, 25±15, 94 ms ve kontrol grubunda ortalama 194, 69±14, 62 ms olarak llmştir ve çalışma grubunda anlamlı olarak kısa izlenmiştir ( $p = 0. 000$ ).



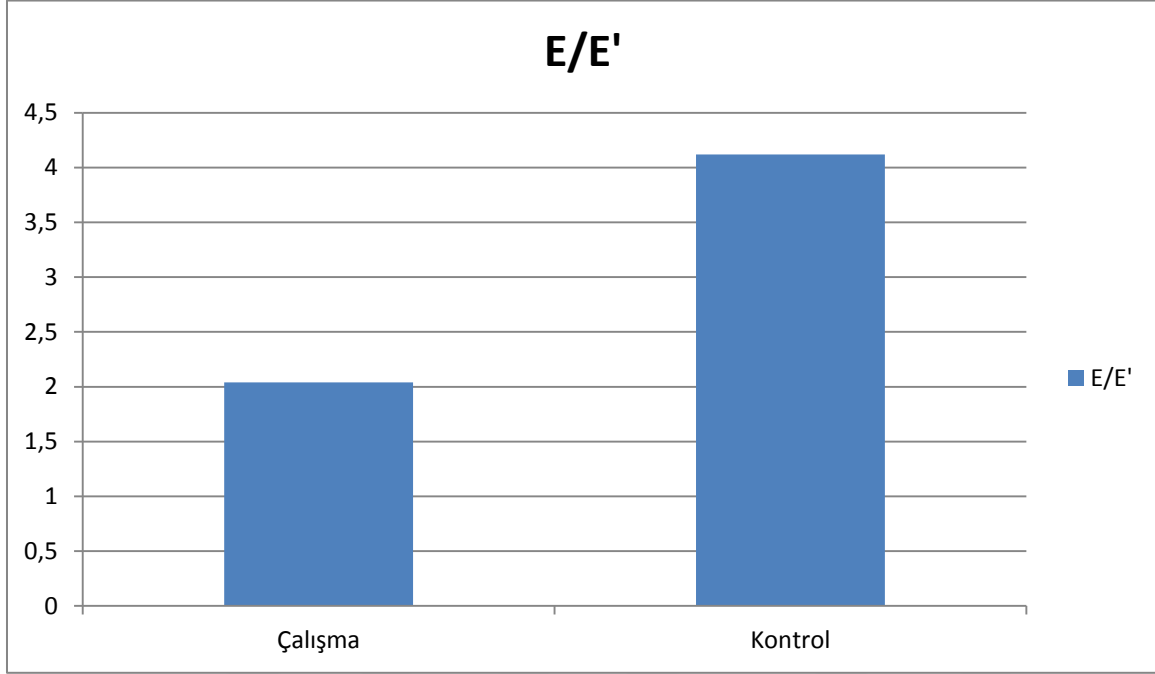
**Şekil 18: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki TEI değeri ilişkisi**

TEI ölçümleri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla  $0,63 \pm 0,11$  ve  $0,34 \pm 0,07$  olarak saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ).



**Şekil 19: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E' değeri ilişkisi**

Yine TDI incelemelerinde, ortalama E' değerleri çalışma grubunda ortalama 17, 25±5, 77 cm/s, kontrol grubunda ise ortalama 9, 52±1, 40 cm/sn olarak ölçülmüş olup çalışma grubunda anlamlı olarak kısal mıştır (p=0, 000).



**şekil 20: Çalışma ve kontrol grupları arasındaki E/E' değeri ilişkisi**

E/E' oranları çalışma grubunda 2, 04±0, 82 , kontrol grubunda 4, 12±0, 91 olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0, 000).

## TARTIŞMA

Erken membran rüptürü gebelik haftası göz önüne alınmaksızın amniotik sıvının doğum eylemi başlamadan gelmesidir. 37. gebelik haftası başlamadan önce amniotik sıvının gelmesi ise preterm erken membran rüptürü olarak tanımlanır (170, 171). EMR tüm gebeliklerin %8-10 unda, PEMR tekil gebeliklerin %2-4, çoğul gebeliklerin % 7-20 sinde saptanmıştır. Membranların belli bir bölgesindeki yapısal kollajenlerde bozulma ile zayıflama ve bu bölgede lokalize etkilerin sonucu membran rüptürü olduğu düşünülmektedir (172). Preterm doğuma neden olabilen erken membran rüptürünü patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak birçok hipotez ileri sürülmektedir, bunlardan bazıları: maternal genital traktus enfeksiyonu, sigara kullanımı, antepartum kanama, beslenme ve vitamin yetersizlikleridir. İntaruterin enfeksiyon ve inflamasyon; mikrobial, konak inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin sinerjistik etkisi ile membranı zayıflatır (173).

EMR %60-80 term gebelerde, %40-20 ' ı 37 haftadan küçük gebeliklerde görülmektedir (171). PEMR' de asıl rol oynayan faktörün koriyodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu ileri sürülmektedir (170). Obstetrik girişimden veya klinik tablodan bağımsız olarak PEMR olgularında ilave tedavi yapılmaksızın olası sonuç bir hafta içerisinde doğumun gerçekleşmesidir. Gebelik haftası küçüldükçe latent period süresi de o oranda uzamaktadır (174). Term gebelikte latent süre 48 saatten kısa iken preterm gebelikte bir günden birkaç haftaya kadar uzayabilmektedir (171). Perinatal morbidite ve mortalitenin asıl nedeni intraamniotik enfeksiyondur.

Biz bu çalışmaya başlarken kurduğumuz hipotezimiz, oligo-anhidramnios gelişen fetuslarda amniotik sıvının fetüsü gerek travma gerekse uterus ve abdominal basıncı

düzenleme etkisinin azalması veya ortadan kalkması nedeniyle hem umbilikal korda hem de fetusa oluşacak basının fetal kalbin preload ve/veya afterloadında değişikliğe sebep olma olasılığına dayanmaktadır. Fetusa olan baskı aynı zamanda fetal göğüs kafesine olacak ve akciğer gelişiminde geriliğe sebep olması olasılığı mevcuttur. Akciğer gelişiminin etkilenmesi durumunda sağ kalbin de afterloadında değişiklikler muhtemeldir.

Biz çalışmamızda, fetal dolaşımında baskın olan sağ ventrikülü değerlendirmek için triküspit anulus ve triküspit akım ölçümlerini kullandık. Ayrıca myokardiyal hızın, sadece longitudinal myokard liflerinin hareketinin ölçülebildiği uzun ekseninde değerlendirilmesi nedeni ile sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesi daha doğru sonuç vermektedir çünkü sol ventrikül fonksiyonu, uygun derece ve zamanlamada sirkumferansiyel ve longitudinal liflerin uzayıp kısılmasına bağlıdır. Sağ ventrikülün myokardiyal liflerinin yönelimi daha farklıdır ve kısa eksene nazaran uzun ekseni boyunca kasılmaya meyillidir. Bu nedenle, sistolik fonksiyonun uzun ekseninde değerlendirilmesi sol ventrikül fonksiyonunun tahmin edilenden az görünmesine ve sağ ventrikül fonksiyonunun daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. Sağ ventrikül ve sol ventrikül duvarlarının sistolik myokardiyal hızları, myokardiyal liflerin anatomik diziliminden yüksek oranda etkilenebilir (145, 161, 175).

Çalışmamızda PPRM nedeniyle oligohidroamnios gelişen hastalarda kardiyak disfonksiyon sensitif ekokardiografik bir araç olan TDI (tissue doppler index) ile incelenmiştir. Bu ekokardiografik parametreler bize gerek sistolik gerekse diastolik fonksiyonları hakkında bulgu verirler. Literatürde PEMR olan anne fetuslarında TDI incelemesi olmamasıyla birlikte intrauterin gelişme geriliğini, diabetik anne bebeklerini, preeklampsili anne bebeklerini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. (161, 176, 151). TDI deneyimli bir uygulayıcı gerektirmekle birlikte, yapılan çalışmalar TDI'ın klinik değerlendirme ve araştırmada geçerli bir araç olduğunu desteklemektedir.

TDI, her ultrason cihazında bulunmayan özel bir yazılım gerektirmektedir. Deneyimli kişilerce yapılmasına rağmen TDI ölçümleri zorlayıcı olabilir, başarısız ölçümlerin en büyük nedeni fetal pozisyonun ölçüm açısının 20 dereceden daha küçük olmasına izin vermemesidir. Bu açı anlamlı ölçüm yapılacak dalga formlarının sağlanmasında önemli role sahiptir. Bununla birlikte yüksek fetal kalp hızı, fetal hareketler ve fetüsün solunum hareketleri ve fetal pozisyon ölçümü zorlaştıran diğer faktörlerdir.

MDI (myokardial performans indeksi) yeni, non-invaziv, kullanışlı bir parametredir. İzovolumetrik kontraksiyon ve izovolumetrik relaksasyonun toplamının ET' (sistol) e oranı ile gösterilir. sistolik ve diyastolik fonksiyonun kombine göstergesi olan MDI (myokardial performans indeksi)' nin IUGG' nin erken evrelerinde yükselmeye başladığı ve ağırlıkla orantılı yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (136, 151). Bu parametrelerdeki değişimler kardiyak disfonksiyon belirginleştiğinde izlenmektedir.

Çalışmamızda myokardial doku indeksi (MDI) PPRM grubunda  $0,63 \pm 0,11$  iken kontrol grubunda  $0,34 \pm 0,07$  izlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Artmış olan MDI azalan myocardial fonksiyonun erken saptanmasını sağlar.

Ichizuka ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada monokoryonik diamiyotik, IUGG, DM, hydrops fetalis, multiple displastik böbrek tanılı fetusun dahil edildiği 64 hasta ve 40 normal fetus incelenmiştir ve bu fetusların kontrol grubuna göre Tei indeksleri anlamlı derecede yüksek izlenmiştir (151).

E/A oranı, diyastol sırasındaki ventriküler dolumu değerlendirir ve diyastolik fonksiyonu gösteren standart ekokardiyografik parametredir (146). Çalışmamızda PPRM hastalarında kontrol grubuna göre E ve A değerleri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir. Triküspit anulusun pik hızı olan E' , daha önce sadece IUGG' yi değerlendiren çalışmalarda olduğu gibi PPRM ' larda da anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Comas ve arkadaşlarının 2010 yılında erken başlangıçlı IUGG olan hastalarda yaptıkları prospektif bir çalışmada sağ ventrikül diastolik parametreleri içinde E dalgası IUGG de  $32 \text{ cm/s} \pm 7.5$ , kontrol grubunda  $43 \text{ cm/s} \pm 7.9$ ; A dalgası IUGG de  $39 \text{ cm/s} \pm 7.2$ , kontrol grubunda  $57 \text{ cm/s} \pm 9.2$  olarak hesaplanmış ve değerlerdeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (176). Çalışmamızla paralel bir bulgu olarak E ve A dalgalarında azalma görülmesine rağmen E/A değerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Ventriküler diastolik disfonksiyonu tanımlamak amaçlı yapılan bir diğer çalışma da Hatem ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılmıştır. 25. gebelik haftasından terme kadar olan diabetik gebe ve diabeti olmayan gebe fetusları karşılaştırılmıştır. E' , A' değerleri diabetik gebe fetuslarında diastolik disfonksiyon ve myokardial hipertrofi nedeniyle artmış, E/E' oranı azalmış izlenmiştir. Çalışmamızdaki verilerle uyumlu sonuçlar elde edilmesi PPROM hastalarında oligohidroamnios gelişmesi üzerine ventriküler diastolik disfonksiyon lehine hipotezimizi desteklemiştir. (161)

R. Cruz-Martinez ve arkadaşlarının 2011 yılında 115 i IUGG olan toplamda 430 hastada yaptıkları bir çalışmada anormal umbilikal arter doppler PI 1 olan IUGG hastalarında MPI bakılmış ve kontrol grubuna göre yüksek değerde izlenmiştir. Myokardial disfonksiyonu gösteren bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralel doğrultuda izlenmiştir (177).

E. Hernandez-Andrade ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ise 24-34 hafta arasındaki 97 IUGG olan fetusta MCA, Duktus venosus, MPI incelemesi yapılmıştır. MCA tek başına prenatal mortaliteyi öngörmede anlamlı kabul edilirken, özellikle MPI ve DV ölçekleri kombine edildiğinde mortaliteyi tahmin edebilirlikte daha anlamlı bir değere sahiptir (136).

Romero R. Ve arkadaşları tarafından 2004 yılında PERM hastalarında yapılan bir çalışmada fetuslar kardiyak disfonksiyon açısından incelenmiştir. Çalışma grubunda kontrol

grubuna göre E ve A değerlerinde anlamlı bir fark izlenmemesine karşın E/A oranı anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir. IUGG hastalarıyla karşılaştırdıklarında bulguların karşıtlık göstermesini ise IUGG hastalarında artmış periferik direnç ve azalmış diastolik kompliyansa bağlamışlardır. PPRM hastalarında kardiyak yapıyı ‘ gevşek’ , IUGG hastalarında ise ‘ sert’ benzetmesi ile farklılığı açıklamışlardır. Biz çalışmamızda oligo-anhidroamnios gelişen hastaları değerlendirdiğimizden elde ettiğimiz veriler IUGG hastalarında görülen E/A değerlerinde azalmayla paralel oranda izlenmiştir. Bu da bize preload ve afterloaddaki değişikliği kanıtlar boyuttadır (178).

Fetusa sınırlı erişim nedeni ile fetal iyilik halinin değerlendirilmesi hekimler için her zaman zor olmuştur. Geçmişte değerlendirmeler kalp hızı paterninin kardiyotokografi ile kaydı gibi basit ölçümlere dayanmaktaydı. Daha yakın zamanda fetal dolaşımın, umbilikal arterden Doppler değerlendirmesi, önem kazandı (228). Ancak bu ölçümler nonspesifik olmakla birlikte fetal kalp önemli oranda etkilenmedikçe belirgin değişim göstermezler. Fetal hipoksi, gebelikteki birçok patolojik durumun ortak olgusu olduğu için ve diastolik fonksiyon sıklıkla hipoksi varlığından etkilendiği için, fetal diastolik disfonksiyon fetal hipoksiyi gösteren erken bir belirteç olabilir. Bu nedenle, her türlü anormal gebelik durumunda, diastolik fonksiyonun TDI ile değerlendirilmesi fetal iyilik halinin tespitinde yeni bir modalite olabilir. Bu yüzden TDI potansiyel olarak fetüsün erken doğurtulması ya da intrauterin girişimlerin zamanının belirlenmesinde potansiyel olarak yararı olabilir (144).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Fetal ekokardiyogram günümüz pratiğinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. Birçok durumda fetal ekokardiyogramın yapılış nedeni fetal kardiyak yapıları değerlendirmektir (144). Prenatal görüntülemelerde ekokardiyografinin klinik uygulamasının en büyük avantajları; non-invazif, kolay ulaşılabilir ve gebelikte fetüsün gerçek fizyolojik durumunda çalışılabilmesidir.

Doku doppleri görüntülemesi (TDI) bölgesel myokardiyal hızların direk ölçümüne imkan veren yeni Doppler tekniğı gelişimini göstermektedir. (145, 162, 163).

PPROM lu anne fetuslarında da TDI ile myokardiyal değerlendirme invazif olmayan bir metod olarak kullanılabilir. Özellikle ventriküler disfonksiyon açısından riskli gebeliklerde klinik pratiğe potansiyel katkısı için yeni çalışmalar gerektirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001; 28 :761-81.
2. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. Obstet Gynecol 2002; 100: 1250-6.
3. Philipson EH, Hoffman DS, Hansen GO, Ingardia CJ. Preterm premature rupture of membranes: experience with latent periods in excess of seven days. Am J Perinatol 1994; 11:416-19.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 2000;183:738-45.
5. Gabbe SG, Neebly JR, Simpfson JL Obstetrics; Normal and problem pregnancies. Third Edition: 743-820, 1996.
6. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth' s Obstetrics and Gynecology. Seventy Edition: 305-316, 1994.
7. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. Obstet. Gynecol 2002; 100: 1250-6
8. Cousin LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler SM, Amnisure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunoassay versus standart Diagnostic Methods for Detection of rupture of membranes. Am J perinatal 2005; 22 : 317-320

9. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
10. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J of Obstet Gynecol* 1996;174:1885-95.
11. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93
12. Kışnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1481-1489, 1996.
13. Weiner CP, Renk K, klugman M: The therapeutic efficacy and costeffectiveness of agresive tocolysis for premature labor associated whith premature rupture of the membranes. *Am J Obstetric Gynecol* 159: 216-222, 1988.
14. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol*. 1996;20:401–408.
15. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med*. 1996;334:1005–10.
16. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol*. 1996;20:389–400.
17. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998;338 (10):663.
18. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol*. 1960;79: 1070.
19. Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Bryant- Placenta*. 1998;19 :1.

20. Casey ML, MacDonald PC. Interstitial collagen synthesis and processing in human amnion: a property of the mesenchymal cells. *Biol Reprod.* 1996;55 :1253
21. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol.* 1987;104 :611.
22. Rousselle P, Keene DR, Ruggiero F, Champlaud MF, Rest M, Burgeson RE. Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J Cell Biol.* 1997;138 :719.
23. Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, Dalgleish R, Bright N, Macvicar J. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta.* 1993;14 :385
24. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:728.
25. Vettraino IM, Roby J, Tolley T, Parks WC. Collagenase-I, stromelysin-I, and matrilysin are expressed within the placenta during multiple stages of human pregnancy. *Placenta* 1996; 17:557.
26. Tsatas D, Baker MS, Rice GE. Differential expression of proteases in human gestational tissues before, during and after spontaneous-onset labour at term. *J Reprod Fertil* 1999; 116:43.
27. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Amniochorion gelatinase-gelatinase inhibitor imbalance in vitro: a possible infectious pathway to rupture. *Obstet Gynecol* 2000; 95:240.
28. Vadillo-Ortega F, Hernandez A, Gonzalez-Avila G, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1371.
29. Riley SC, Leask R, Denison FC, et al. Secretion of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by hum

30. Wang H, Parry S, Macones G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:13463. an fetal membranes, decidua and placenta at parturition. *J Endocrinol* 1999; 162:351.
31. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:795.
32. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1130.
33. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309–18. (Meta-analysis)
34. Gonen R, Hannah ME, Milligan JE. Does prolonged preterm premature rupture of the membranes predispose to abruptio placentae? *Obstet Gynecol* 1989;74:347–50.
35. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104:71.
36. Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, et al. Risk factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol* 1991; 134:965.
37. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Preterm premature rupture of the membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1235.
38. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:566. e1.

39. Goodman JR, Lambert AE, Peck JD, et al. Outcomes in cephalic vs noncephalic presentation in the setting of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:231. e1.
40. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1139–1144
41. Mcgergo r JA, French JI, The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. And Gynecol*. 38/4: 675-687, 1995
42. Lewis R, Mercer BM. Adjunctive care of preterm labor, the use of antibiotics. *Clin. Obstet. And Gynecol*. 38/4:755-770. 1995
43. Sebire NJ, Carroll SG, Nicolaides KH. Preterm prelabor amniorrhexis. In: Chervenak FA, Kurjak A. Current perspectives on the fetus a patient. 1996:477- 97.
44. Wigton TR, Tamura RK, Wickstrom E, Atkins V, Deddish R, Socol KL: Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am J Obsted Gynecol* 169: 951-955, 1993.
45. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003.
46. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:395.
47. Imseis HM, Trout WC, Gabbe SG. The microbiologic effect of digital cervical examination. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:578.

48. Jay D. Iams, Preterm Birth in Steven G. Gabbe, Jennifer R, Niebly Joe Leigh Simpson (eds) : Obstetrics: Normal & Problem Pregnancies, 3rd. ed, New York Churchill Livingstone. p:795. 1996
49. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:438.
50. Abe, T. The detection of rupture of fetal membranes with the nitrazine indicator. *Am J Obstet Gynecol.* 1940; 39:400
51. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544-50
52. McGregor JA, Johnson S. ' Fig-Leaf' ferning and positive nitrazine testing: semen as a cause of misdiagnosis of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1142-43
53. Loderio JG, Hsieh KA, Byers JH, Feinstein SJ. The fingerprint, a false-positive fern test. *Obstet Gynecol* 1989;73:873-74
54. Oskar A. Kletzky, Fred Rossman, Susan I. Bertolli, Lawrence D. Platt and Daniel R. Mishell Jr. Dynamic of HCG, Prolactine and Growth Hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 151:878-884, 1985.
55. Takanobu Anai, Yuichirou Tanaka, Yoshiko Hirota and Isao Miyakowa. Vaginal fluid HCG level for detecting premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 89:261-264. 1997
56. Goodman H. M. Basic Medical Endocrinology. USA: USA academic press an imprin of Elsevior Inc; 2009
57. I. Phocas, A. Sarandakou, A. Kontoravdis, A. Chryssicopoulos and P. A. Zourlas, Vaginal fluid prolactine:A reiable marker for the diagnosis of prematurely ruptured

membranes comparison with vaginal fluid AFP and Placental Lactogen, *E. J. Obstet. &Gynecol. and Reproductive Biology* . 31:133-141. 1989

58. Tatsuro Kishida, Hideto Yamada, Hiroaki Negishi, Tadashi Sagawa, Saturo Makinoda, Seiichiro Fujimoto, Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit comparison with ROM-check and /or nitrazine test, *E. J. Obstet. &Gynecol. and Reproductive Biology*. 69:77-82. 1996

59. P. Gaucherand, S. Guibant, R. C. Rudigos and A. Wong, Diagnosis of premature rupture of the membranes by identification of AFP in vaginal secretions, *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 74:456-459. 1994

60. R. Hjertberg. P. Belrage, P. Eneroth, Latex agglutination test for AFP in the diagnosis of premature rupture of membranes, *Acta Obstet. Gynecol. Scand*

61. 473-479, 1987 66. F. Huber, P. Bissschof, P. Extermann, F. Beguin and W. L. Herrmann, Are vaginal fluid concentration of prolactin, AFP and HPL useful for diagnosing ruptured membranes *B. J. Obstet. Gynecol* 90:1183-1185, 1983.

62. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J. Obst gynecol* 1997;177:13

63. Nancy L. Eriksen, MD, Valerie Parisi, MD, MPH, Susan Daust, SN, Bruce Flam, MD, Thomas J. Garite, MD and Susan M. Cox, MD, Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid, *Obstet. Gynecol*. 80:451-454. 1992

64. Marcellin L, Anselm O, Guibourdenche J, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40:651.

65. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, et al. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic

dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:159.

66. Darj E, Lyrenas S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 295-7

67. Cousin LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler SM, Amnisure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunoassay versus standart Diagnostic Methods for Detection of rupture of membranes. *Am J perinatal* 2005; 22 : 317-320

68. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alphamicroglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634.

69. Abdelazim IA, Makhoulf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure (®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:985.

70. Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J, et al. Placental  $\alpha$ -microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:21.

71. Waters TP, Mercer B (2011) Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol* 54 :307–312

72. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C (2004) Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet.* 85:270–271

73. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 157–160 77.

74. Zanjani MS, Haghghi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Mar;38 :505-8.

75. Bauk FA, Moron AF, Novo Y (1996) Estudo comparativo das dosagens de sódio, potássio, uréia, creatinina e ácido úrico no líquido amniótico entre 15–20 semanas e 38–42 semanas. *Revista da Associação Médica Brasileira* 42:7–10

76. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-1019.
77. Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, ve ark. , Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:368-373.
78. Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, ve ark. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol.* 2008; 28:97-101.
79. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000065.
80. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, ve ark. , Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1913-1919.
81. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:122.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002;100:1405-1412.
83. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet.* 2001;357:979-988.
84. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD001058.

85. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1995;86:875-879.
86. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32-36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:775-782.
87. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Reviews In Obstetrics and Gynecology* 2008;1:11-22
88. Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA, Ingardia CJ. Premature rupture of the membranes: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Jul 15;134 :655-661
89. Duff P, Huff RW, Gibbs RS. Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984 May;63 (5):697-702.
90. Hannah M, Ohlsson A, Farine D, Hewson S, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334:1005-1010.
91. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:227-235.
92. Naef RW III, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178 :126-30
93. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol.* 2005;105:12-7
94. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.* 1996;20:389-400.

95. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175 :477– 83.
96. Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:861– 75.
97. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:131–9
98. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004454.
99. Mercer B, Miodovnik M, Thurnau G, Goldenberg R, Das A, Merenstein G, et al, and the NICHD-MFMU Network. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:989– 95.
100. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet and Gynecol* 2007; 50: 487-96.
101. Soper D, Mayhall C, Froggatt J. Characterization and control of intraamniotic infection in an urban teaching hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:304 –310.
102. Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
103. Wu Y, Escobar G, Grether J, Croen L, ve ark. , Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677–2684.
104. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, ve ark. , The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194 –202.
105. Piper J, Newton E, Berkus M, Pears W. Meconium: A marker for peripartum infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998;91: 741–745.

106. Herbert T, Cohen S. Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 1993;55:364–379.
107. Rouse D, Landon M, Leveno K, Leindecker S, ve ark. , The maternal-fetal medicine units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration—relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:211–216.
108. Wu Y. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25–29.
109. Nelson K, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81–86.
110. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424.
111. Yoon BH, Romero R, Park JS, ve ark. . Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:675-681.
112. Lau J, Fergall M, Zhenguo Q, Hoube J, ve ark. , Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2004;193:708–713.
113. Smulian J, Shen-Schwarz S, Vintzileos A, Lake M, ve ark. , Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-5.
124. Leighton B, Halpern S. The effects of epidural anesthesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:69–77.
115. Lahra MM, Jeffery HE. A response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147–151.

116. Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985;66:59–62.
117. McDonald H, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000262.
118. Moore M, Schrag S, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of earlyonset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:201–213.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1–24.
120. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003254.
121. Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:957–961.
122. Mark S, Croughan-Minihane M, Kilpatrick S. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol* 2000;95:909–912.
123. Moise K, Wasserstrum N. Effect of acetaminophen on fetal acid– base balance in chorioamnionitis. *J Reprod Med* 1989;35: 955–959.
124. Altschuler G, Deppisch L. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta: Report of the Working Group on Indications for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:701–703.
125. Pacora P, Romero R, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim Y, Gomez R, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: The histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25.

126. Holcroft C, Askin F, Patra A, Allen M, ve ark. , Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? *Am J Obstet. Gynecol* 2004;191:2010–2015.
127. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle income countries. *Lancet* 2007; 370: 1929-38.
128. Beaglehole R, Ebrahim S, Reddy S, Voûte J, Leeder S; Chronic Disease Action Group. Prevention of chronic diseases: a call to action. *Lancet* 2007; 370: 2152-57.
129. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London, UK: BMJ publishing Group; 1994.
130. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-426.
131. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1989; 298: 564-7.
132. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical ObstetGynecol* 2006; 49: 270-283.
133. Seck, JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming and PTSD risk. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1071: 351-78.
134. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211-16.
135. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation* 2010; 121: 2427-36.

136. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Glatz JF, Nicolaides KH, Gratacos E. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 254. e1-254. e4.
137. Girsen A, Ala-Kopsala M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of 69 proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 296-303.
138. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, Kalache K, Edwin S, Blackwell S, Yoon BH, Tolosa JE, Silva M, Behnke E, Gomez R, Romero R. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 385-90.
139. Mäkikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers on human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation* 2002; 105: 2058-63.
140. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 159-63.
141. Salafria CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 236–256.
142. Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 5–12.
143. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, Piccoli AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J, Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:31–36.

144. Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J* 2005; 150: 750–755.
145. Watanabe S, Hashimoto I, Saito K, et al: Characterization of ventricular myocardial performance in the fetus by tissue doppler imaging. *Circ J* 2009; 73: 943 – 947.
146. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 515-541.
147. Hernandez-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, Gratacos E. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valves clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 227-232.
148. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung Jm Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan H, Harman CR: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253-261.
149. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 119-25.
150. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Quantitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm growthrestricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery: correlation with shortterm outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 25: 573-9.
151. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005; 81: 273-9.

152. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to Tissue Doppler Imaging. *Circulation* 2006; 113: e396-e398.
153. Price DJ, Wallbridge DR, Stewart MJ. Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart* 2000; 84: 1111-8.
154. Waggoner AD, Biering SM. Tissue Doppler imaging. A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-1152.
155. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1903-14.
156. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijnen B, Sutherland GR, Eyskens B, Mertens L. Myocardial dysfunction late after lowdose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20: 1351-8.
157. Harada K, Tsuda A, Tomomi O, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999; 71: 227-234.
158. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Uldbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 62-7.
159. Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, Castagna RC, Petracco R, Busato A, Nicoloso AL, Piccoli A, Manica JL. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 68-73.
160. Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 28-35.

161. Hatém MA, Zielinsky P, Hatém DM, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Assessment of diastolic ventricular function fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young* 2008; 18: 297-302.
162. Isaaq K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 431 –442.
163. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 1756 – 1762.
164. Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: Comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 442 – 449.
165. Oki T, Iuchi A, Tabata T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, et al. Left ventricular systolic wall motion velocities along the long and short axes measured by pulsed tissue Doppler imaging in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 121 – 128.
166. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527- 33.
167. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation* 2000; 102: 1788 – 1794.
168. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.

169. Makikallio K, Rasanen T, Makikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 48–54.
170. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. 1994 Danforth' s Obstetrics and Gynecology. Seventh Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. S:305-316
171. Ergeneli MH, Durukan T: 1996. Riskli Gebe İzlemi ve Doğumu, edit: Kişnişçi, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. S:1481-1489
172. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. 2000; Human Neutrophil collecenase in parturation, PPRM and intrauterine infection. *Am. J. Obstetric. Gynecol.* : 183 : 94-9
173. Draper D, McGregor J, Hall J et al. 1995; Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstetric. Gynecol.* S: 173:1506-12.
174. Bulletins-Obstetrics, ACOG Committee on Practice , 2007, Premature Rupture of Membranes, Clinical management Guidelines for obstetric and gynecologists. *Obstet Gynecol* , s. 109:1007-1019
175. Greenbaum RA, Ho SY, Gimson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45: 248 – 263.
176. Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Martinez JM, Figueras F, Gratacós E : Usefulness of myocardial tissue Doppler vs conventional echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction in early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 45. e1-7.
177. R. Cruz-Martinez, F. Figueraz et al. 2011; Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction; *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 179–184

Published online 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary. com). DOI: 10.1002/uog. 8903

178. R. Romero<sup>1</sup>, J. Espinoza<sup>1</sup>, L. F. Goncalves<sup>1, 2</sup> et al. 2004 Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes ;The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine 2004;16:146–157.



# ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL S.B.Ü. KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - İSTANBUL  
S.B.Ü. KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ EVRAK BİRİMİ  
18/01/2017 10:14 / 80929729-000-1005



00037611842

T.C.  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 2016/14

Konu No: KAEK/2016.12.14

Sn.Asist.Dr.Ayşegül BESTEL  
Kadın Doğum ve Hastalıkları

Kurulumuz çoğunluğunun katılımı ile klinik araştırmalar etik kurulu toplantısı yapılmış olup;  
Yürütücüsü olduğunuz "Erken Membran Ruptürü Olan Hastalarda Fetusun Kardiyak Fonksiyonlarının  
Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi" konulu araştırma dosyası klinik araştırmalar etik kurulunca  
görüştürülüp oy birliği ile uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereği bilgilerinize sunulur.

Doç. Dr. Gökhan YILDIRIM  
Etik Kurulu Başkanı

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul  
Turgut Özal cad.no:1 HALKALI/KÜÇÜKÇEKMECE Tel (0212)404 15 00 Fax: (0212)495 59 56