

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU  
SÜLEYMANİYE KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. F. FERDA VERİT ATMACA

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE  
NEONATAL VE MATERNAL SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. F. FERDA VERİT ATMACA

DR. İLKER KAHRAMANOĞLU

İSTANBUL - 2014

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarından dolayı klinik şefim Sn. Doç. Dr. Fatma Ferda Verit'e, Sn. Başhekimimiz Op. Dr. A. İbrahim Ulusoy'a, eski eğitim sorumlularım Sn. Prof. Dr. Oğuz Yücel ve Op. Dr. Fehmi Yazıcıoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, bilgi, yetenek ve deneyimlerinin yanı sıra insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, hekimliğime yön veren değerli hocam, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları E.A.H. Başhekimisi ve Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye özel teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığımın büyük bölümünde beraber çalıştığım, engin bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği veren Acıbadem Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. Mete Güngör'e, Sn. Prof. Dr. Özlem Pata'ya, Sn. Prof. Dr. Cem Batukan'a, Sn. Prof. Dr. Cihat Ünlü'ye şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, birlikte çalıştığım tüm uzmanlara, asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelere ve diğer hastane personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Her şart ve koşulda yanımda olan değerli eşime ve aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. İlker Kahramanoğlu

# İÇİNDEKİLER

<a href="#">ÖNSÖZ</a>	2
<a href="#">İÇİNDEKİLER</a>	3
<a href="#">ÖZET</a>	4
<a href="#">ABSTRACT</a>	5
<a href="#">GİRİŞ</a>	6
<a href="#">GENEL BİLGİLER</a>	7
<a href="#">KLİNİK BULGULAR</a>	14
<a href="#">BULGULAR</a>	34
<a href="#">TARTIŞMA</a>	40
<a href="#">KAYNAKLAR</a>	43

## ÖZET

Preterm erken membran rüptürü (PEMR) tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmektedir. PEMR, maternal ve fetal enfeksiyon, fetusta pulmoner hipoplazi, kord prolapsusu, fetal deformite gelişimi, yenidoğan yoğun bakımı gereksinimi ile ilişkilidir. PEMR %20-50 oranında preterm doğumla ilişkili olduğu için prematürüteden kaynaklanan neonatal sonuçlardan da sorumludur.

PEMR olgularının maternal ve neonatal sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2010-2014 yılları arasında PEMR nedeniyle takip edilen 192 tekiz gebelik sonuçları incelenmiştir.

Çalışmamızda, latensi süresi,  $5.7\pm 6.2$  gün olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaşa göre 28 hafta altında PEMR olan olgularda latensi süresi, 28 hafta üzerindeki olgulara göre anlamlı olarak yüksektir. Hastaların %14.5'inde koryoamniyonit gelişmiştir. Başvuru anında, erken gebelik haftası, yüksek lökosit ve CRP değerleri, düşük amniyotik sıvı indeksi, koryoamniyonit riskini arttıran faktörler olarak öne çıkmışlardır. Latensi süresinin uzamasıyla, yenidoğan morbiditesinde anlamlı azalma, febril morbiditede ise anlamlı artış gerçekleşmiştir. Perinatal mortalite hızı, %6.7 olup, 28 hafta altındaki grupta anlamlı olarak fazladır.

PEMR hastalarında, bulgularımız literatür ile benzerdir. PEMR yönetimi, hala birçok tartışmalı nokta içermektedir. Bu noktaların aydınlatılabilmesi için, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is a relatively common, complicating 5-10% of all pregnancies. PPRM is typically associated with worse fetal and neonatal outcomes such as maternal and fetal infection, pulmonary hypoplasia, umbilical cord prolapse, fetal malformation, admission to neonatal intensive care unit (NICU). Since, PPRM is a common reason of preterm delivery, neonatal morbidity is increased in patients with PPRM.

A review of medical records of Suleymaniye Women Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics was performed on 192 PPRM singleton pregnancies between 2010-2014 to reveal maternal and neonatal results.

Duration of latency was  $5.7 \pm 6.2$  days, with significant difference between pregnancies with gestational age less than 28 weeks and more than 28 weeks. 14.5% of all patients developed chorioamnionitis. It was detected that chorioamnionitis risk was increased with decreasing gestational age, higher levels of leukocyte and CRP levels on admission, lower amniotic fluid index. Prolongation of latency resulted in better outcomes of neonates but higher rate of febrile morbidity. Perinatal mortality rate was 6.7% and higher in group with gestational age less than 28 weeks.

Our findings support the existing literature. More randomized-controlled trials are warranted in PPRM.

## GİRİŞ

Perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisi olarak preterm erken membran rüptürü (PEMR), 37. gebelik haftasından önce membranları rüptürü olarak tanımlanır ve preterm doğumların 1/3'ünün sebebini oluşturur (1). PEMR, sadece yenidoğanda değil, aynı zamanda annede de komplikasyonlara yol açabilmektedir. Özellikle, 34 hafta öncesinde bu komplikasyonlar belirgindir (2).

Geçmişte, PEMR'li hastalar, medikasyonsuz ekspektan yönetimle takip edilirdi. Birçok çalışmada, PEMR sonrası latensi süresi, 1.5-4.6 gün arasında bildirilmiştir (3,4). İki büyük randomize çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, latensi süresinin uzatılması, neonatal komplikasyonları azaltmaktadır (4,5). Böylece, PEMR ekspektan yönetiminde, profilaktik antibiyotik kullanımı, gebeliği uzatmak, maternal enfeksiyöz morbiditeyi ve gestasyonel yaşa ve enfeksiyona bağlı neonatal morbiditeyi azaltmak amacıyla son on beş yılda yaygınlaşmıştır.

Kliniğimizde sık rastlanan PEMR'ye olan yaklaşımımızın, dünya genelinde verilerini yayınlayan diğer merkezlerin sonuçlarıyla karşılaştırılması ve standardizasyon sağlanması amacıyla Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvuran PEMR hastaları retrospektif olarak incelenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Erken membran rüptürü (EMR), uterin kontraksiyonların başlamasından önce gerçekleşen membran rüptürü olarak tanımlanabilir. Preterm EMR (PEMR) ise, EMR'nin 37. Gebelik haftasından önce gerçekleşmesi durumudur.

PERM yönetimi, perinatalolojide en çok tartışılan konulardandır. Önemli noktalar şunlardır:

- \*Bekleme tedavisi mi, müdahale edilmeli mi?
- \*Tokolitik kullanılmalı mı?
- \*Antibiyotik profilaksi süresi ne kadar olmalı?
- \*Antenatal kortikosteroid ne zaman uygulanmalı?
- \*Maternal/fetal enfeksiyonu saptamak için elimizdeki metodlar.
- \*Doğum zamanlaması nasıl yapılmalı?

### İNSİDANS

PEMR görülme sıklığı, gebeliklerde %3 olarak saptanmıştır ve preterm doğumların 1/3'ünden sorumludur (1).

### PATOGENEZ

PEMR patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, birçok mekanik ve fizyolojik faktörün sonuçta aynı yolu kullanarak membran rüptürüne yol açtığı düşünülmektedir.

### Fetal Membranlar

Gelişmekte olan fetusu saran ve amniyotik kaviteyi oluşturan membranöz yapı, fetal doku kaynaklıdır ve iki tabakadan oluşur: içte amniyon ve dışta koryon. Amniyon, amniyotik sıvıyla komşu, translüsen yapıdır (6). Koryon, daha opak bir yapı olup, desidüaya yapışiktır.

3. Gestasyonel aydan sonra, amniyon ve koryon yapışık hale gelir ve bu intakt yapı, optimal gebeliğin devamını sağlar.

Amniyon ve koryondaki birçok hücre tipi, membranların elastisitesini ve sağlamlığını sağlayacak olan ekstrasellüler matriks proteinleri sentezler (7). Eylemden hemen önce veya eylem süresince, bu proteinlerin yıkımı matriks metalloproteinazları (MMP) ve bunların inhibitörleriyle düzenlenir. Fetal membrandaki bu biyokimyasal değişiklikler, membranların bütünlüğünü ve elastisitesini bozar; rüptüre daha hassas hale getirir (8).

Selüler Anatomi: Fetal membranlar, genetik olarak fetus ile ilişkilidir (6). Membranlar, birçok hücre tipi içermekle beraber, avaskülerdirler ve sinir hücresi içermezler (9). Plasentaya yapışık oldukları yerlerde hücreler kolumnar gözüktür iken, desidüaya komşu olan yerlerde ise daha basık veya küboidal hal alırlar (8,9).

Amniyon: Amniyon, üç tabakadan oluşur:

\*En içte kompakt tabaka; bazal membrana bağlı epitelyal hücreler içerir (8,9).

\*Ortada, en kalın tabaka vardır. Dağınık halde fibroblastları içerir ve mezenkimal hücre tabakası olarak adlandırılır.

\*En dışta, spongiöz tabaka, koryon ile komşudur. Bu tabakada bulunan tip III kollajen gevşek bir doku oluşturur. Süngerimsi tabaka maternal desidüaya sıkıca yapışmış koryon üzerinden kaymayı sağlayarak fiziksel streslere dayanmayı sağlar (8,10).

Koryon: Koryon, iki tabakadan oluşur:

\*Dışta, retikuler tabaka: Yapısal olarak amniyotik mezenkime benzerdir ve predominant olarak

fibroblast ve makrofajlardan oluşmuştur (7,9).

\*İçte, sitotrofoblast tabakası.

Retiküler tabaka ve sitotrofoblast tabakası, bazal lamina ile ayrılır (7,9).

Koryon, amniyondan daha kalın olmasına rağmen, fetal membranların gerilme kuvvetine minör katkıda bulunur (8,9).

### Fetal Membran Dayanıklılığı

Fetal membran dayanıklılığı, ekstraselüler membran proteinleri, metalloproteinazlar, metalloproteinazların doku inhibitörleri (MPDİ) gibi birçok proteinden kaynaklanır.

- Ekstraselüler membran proteinleri: Fetal membranların gücü ve esnekliği, kollajenler, fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler proteinlerden kaynaklanır.
- Kollajenler: Primer olarak amniyonun kompakt tabakasında yerleşmiş olan interstisyel kollajenler (tip 1 ve 3), fetal membranların bütünlüğünü sağlamada kritik rol oynar ve elastik gücün primer regülatörleridirler (7,8,10,11).

Kompakt tabakadaki kollajenlerin, hücresel kaynağı tam olarak belirgin değildir (12).

Bir çalışmada, mezenkimal hücrelerin, epitel hücrelerinden anlamlı olarak fazla tip 1 ve tip 3 kollajen eksprese ettiği görülmüştür (12). Epitel hücrelerinin, kollajen sentezine katkısı, gestasyonel yaşa bağlıdır 3.trimestrda amniyonda mezenkimal hücrelerin yoğunluğu azalmaktadır (12). Böylece, kompakt tabakada, interstisyel kollajen havuzuna hem epitelyal, hem mezenkimal hücrelerin katkı yaptığı söylenebilir.

Tip 4 ve 7 kollajenler de fetal membranların bütünlüğüne önemli katkılarda bulunur.

Tip 4 kollajen, bazal membran proteini, hem amniyondaki epitel hücreleri hem de koryondaki psödobazal membrandan üretilir (12). Bu kollajen, laminin ve heparan

sülfat gibi diğer bazal membran komponentlerinin bağlanıp birleşeceği bir yapı oluşturur (13).

Tip 7 kollajen ise amniyonun epitel hücrelerinde üretilir. Amniyonun bazal laminası ile ekstrasellüler matriks komponentleri arasındabağlantı oluşturarak fetal membranları stabilize eder (14,15).

Diğer kompakt tabaka kollajenleri (ör: tip5, tip 6), fetal membran dayanıklılığında daha az rol oynar (16,17).

- Fibronektin: Fetal fibronektin, uterin-plasental ve desidual-fetal membran ara yüzlerinde selüler adezyonu sağlar (18,19). Koryonik/desidual ara yüzündeki ekstrasellüler matriks bozulduğunda salınır (18).

Fetal fibronektinin, servikal ve vajinal sekresyonlarda tespit edilmesi, preterm eylem tanısında biyokimyasal marker olarak kullanılabilir.

- Laminin: Lamininler, tip 7 kollajenle etkileşerek fetal membranları stabilize eder (20).
- MMP'lar: Kollajen degradasyonunu arttırarak membran dayanıklılığını azaltırlar (21). İn situ hibridizasyon ve immunohistokimyasal çalışmalar, amniyon epitel hücreleri ve koryonik trofoblastlarda, MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) varlığını göstermişlerdir (21,22). MMP-1 (kollajenaz-1) ve MMP-8 (kollajenaz-2), interstisyel kollajenleri (tip 1 ve 3 ) hidroliz eder (21). MMP-2 ve MMP-9, ayrıca tip 4 kollajen, proteoglikan ve fibronektin degradasyonunu sağlarlar.
- MPDİ: MMP'lara bağlanıp, proteolizi durdururlar. Böylece membran bütünlüğüne katkıda bulunurlar (9,21). İn vivo ve in vitro çalışmalarda, amniyon ve koryon

tabakalarındaki MPDİ'ler gösterilmiştir (22-24).

- Antimikrobiyal ve immün aktivite: Fetal membranların antimikrobiyal aktivite içerdiğini gösteren bazı kanıtlar vardır (25,26). Fetal membranlardaki hücrelerin üzerindeki 'toll-like reseptörler', bakteri veya virüslerin varlığını tanıyıp, immün cevap oluşturabilirler (27).

### Fetal Membran Elastisitesi

Fetal membranlar, gebelik ilerledikçe uterus büyümesine ayak uydurmak zorundadır. Elastik bağlar, fibrilin içeren mikrofibrillerden oluşur (28). Bu mikrofibriller, amniyonun mezenkimal ve kompakt tabakalarında ve koryonun retiküler ve sitotrofoblastik tabakalarında bolca sentezlenir (29-32). Ayrıca, elastin de fetal membranların elastisitesine katkıda bulunur (33).

### Membran Rüptürü Patogenezi

Fetal membranlar, normalde, düşük MMP aktivitesi ve yüksek MPDİ seviyelerine bağlı olarak, gestasyonun geç dönemlerine kadar intakt kalırlar (9,24). Kontraksiyonlar başladığında veya membranlar rüptüre olduğunda, amnionda ve koryonda MMP aktivitesi artar ve interstisyel ve bazal membran kollajenleri azalır (24, 34-36). Bu konuyla ilgili şu gözlemler edinilmiştir:

- İnsan ve sıçan modellerinde, doğuma yaklaştıkça MMP-9, MMP-2, MMP-3 ve interstisyel kollajenaz aktivitesi yükselir (22,37-42). MPDİ-1 seviyeleri, eylemle birlikte dramatik olarak düşer (23,24).
- Serviks üzerindeki fetal membran kısmında, MMP-9 aktivitesi artmıştır, fakat bu artış

plasenta ile servikal bölge arasındaki fetal membran kısımları için geçerli değildir (43). Bu, membran rüptürünün belirli bölgelerden rüptürünü düşündürür. Bu 'sınırlı' bölgeler, hücrel şişme ve kollajen yıkımıyla karakterizedir (44).

- MMP ve kollajenaz aktivasyonu ile beraber, amniyon epitelyal ve koryon trofoblast tabakalarında apoptoz indüklenir (45-47). Serviks üzerindeki fetal membran komponenti, membranın diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında, daha yüksek apoptoz oranları gözlenmektedir. Selüler adezyonların azalması da apoptoz için başka bir tetiktir (48).

MMP'ların rejyonel aktivitesi, fetal membran bütünlüğünü bozan ve rüptüre yol açan kaskadın tetiğini çeker (49).

Eylem öncesi, MMP aktivasyonunun etyolojisi kesin olarak bilinemesi de, birkaç faktör bu süreçte rol oynuyor olabilir:

- Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), prostaglandinler E2 ve F2, kollajenaz aktivitesini ve fetal membranlardaki inflamatuvar yolları aktive ediyor gibi gözükmektedir (50-52).
- Relaksin, progesteron ve östadiolün supresif etkilerini baskılayarak, fetal membranlarda MMP-9 ve MMP-3 aktivitesini arttırabilir (53).
- Fetal membranlarda distansiyon, periparturisyonel destabilizasyona yol açan hücrel değişiklikleri başlatabilir. Fetal membranların mekanik gerilimi, MMP-1 ve MMP-3'ü aktifler ve amniyon ve koryon hücrelerinde IL-8 ekspresyonunu arttırır (54).

Özellikle koryonun retikuler tabakasında olmak üzere, fibroblast popülasyonundaki artmış myoblast diferansiasyonu, bağ dokusu değişiklikleri, fetal membran rüptürü ve eylem ile koreledir (55).

Son zamanlarda, daha çok idiyopatik preterm eylemin selüler mekanizmasını açıklaması umuduyla, amniyotik sıvının proteomik profillemesi çalışılmaktadır (56).



## **KLİNİK BULGULAR**

Risk faktörleri: Birçok vakada, maternal fizyolojik, genetik ve çevresel faktörler, PERM gelişimine yol açmaktadır (Tablo 1). Bu risk faktörleri preterm eyleme yol açanlarla benzerdir. Bununla birlikte çoğu hastada saptanabilen bir risk faktörü yoktur.

Tablo 1: PPRM için risk faktörleri (1,57,58)..

Düşük sosyoekonomik durum	Anksiyete	Depresyon	Gebelikte abdominal cerrahi	Çoğul gebelik
Polihidramniyoz	Uterin leiomyoma	Uterin anomali	2.trimester abort hikayesi	Servikal cerrahi hikayesi
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Piyelonefrit	Bakteriüri	Periodontal hastalık	Plasenta previa
Dekolman	Preterm doğum hikayesi	Madde bağımlılığı	Sigara içiciliği	<18 veya >40 maternal yaş
AfrikoAmerikan ırk	Kötü beslenme	Yetersiz prenatal bakım	Anemi (hgb<10 g/dl)	Düşük eğitim seviyesi
Genotip	Fetal anomali	Fetal gelişme geriliği	Servikal yetmezlik	Çevresel faktörler (ısı, hava kirliliği)
Amniyosentez	Servikal serklaj	Gebelikte vajinal kanama	Gebelikte çalışmak	Mental ve fiziksel stres
PERM öyküsü	Genital yol enfeksiyonu	Apendisit	Pnömoni	Düşük BMI

Önceki gebelikte PERM öyküsü, genital yol enfeksiyonu, antepartum kanama ve sigara içiciliği PERM ile güçlü bağlantısı olan faktörlerdir (3).

- **Önceki gebelikte PERM öyküsü:** Geniş, prospektif bir çalışmada PERM öyküsü olan gebelerin yaklaşık %14'ünde takip eden gebelikte PERM gerçekleşirken, önceki gebeliğinde böyle bir hikayesi olmayanlarda bu oran %4 olarak bulunmuştur (RR: 3.3, %95 CI 2.1-5.2) (59). Literatür değerlendirildiğinde, rekürens oranlarının %32'ye kadar çıktığı gözlenmektedir (60-62).
- **Genital yol enfeksiyonu:** Tek başlarına değerlendirildiğinde, PERM için en sık saptanan risk faktörü, genital yol enfeksiyonudur. Epidemiyolojik kanıtlar, bu

ilişkiyi şöyle açıklamaktadır:

1. PERM'li kadınlarda, membranları intakt olanlara göre, amniyotik sıvıda patojen mikroorganizma bulunması çok daha olasıdır.
2. Preterm doğumlar arasında koryoamniyonit oranı, PERM'li kadınlarda anlamlı olarak daha fazladır.
3. Bakteriyel vajinozis gösterilmiş kadınlarda PERM sıklığı anlamlı olarak artmıştır (63).

Alt genital traktın bakteriyel kolonizasyonu ile PERM arasındaki ilişki şaşırtıcı değildir. Bu bakterilerin çoğu, fosfolipaz üretme kapasitesine sahiptir. Fosfolipaz üretimi, prostaglandinlerin üretimini uyarabilir ve böylece uterin kontraksiyonların başlamasına neden olabilir. Ayrıca, annenin bakteriyel invazyona verdiği immun cevap, bölgesel fetal membran zayıflamasına, dolayısıyla PERM'e yol açabilecek multipl inflamatuvar mediyatör üretimine yol açar (63).

- **Antepartum kanama:** İlk trimestrda gerçekleşen antepartum kanama, PERM gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı risk artışıyla birlikte (64). 2. ve 3. trimestrlarda da kanama olması durumunda PERM riski 7 kata kadar artabilmektedir (3,65,66).
- **Sigara içiciliği:** Sigara içenlerde, içici olmayanlara göre PERM riski 2 ila 4 kat artmaktadır (67).

**Hastanın başvuru şekli:** PERM'in klasik klinik prezentasyonu, vajinadan ani bir şekilde berrak veya sarı renkli sıvı gelmesidir. Bununla birlikte, birçok kadın küçük miktarlarda, aralıklı veya sürekli olan sıvı akıntısından veya sadece vajinada veya perinede ıslaklık hissedilmesiyle şikayetçi olabilmektedir.

**Fizik muayenede bulgular:** Servikal kanaldan direk amniyotik sıvı gelişi veya vajinal fornikte göllenme gözlenmesi, PERM tanısı için patognomoniktir. Amniyotik sıvı görünür değilse, valsalva veya öksürmeyle servikal ostan amniyotik sıvı gelişi provoke edilebilir.

Aktif eylemde olmayan hastalarda serviks ve vajina muayenesi, steril spekulum ile yapılır. Latensi periyodunu azaltabileceğinden ve intrauterin enfeksiyon riskini arttırabileceğinden dolayı, dijital muayeneden kaçınılmalıdır (68-70).

**Ultrasonografide bulgular:** PPERM’li hastaların %50-70’inde düşük amniotik sıvı volümü izlenir (57).

**Klinik süreç:** PERM’li gebeliklerin çoğunda ilk hafta içerisinde doğum olur. Bir randomize çalışmada, 24-32 haftalık gebeliği olan, grup B streptokok (GBS) negatif 239 hasta, profilaktik antibiyotiklerle takip edilmiştir. Bu hastalarda ortalama latensi süresi 6.1 gün olurken, vakaların %27’si ilk 48 saat içinde doğum yapmıştır (4). Bununla birlikte, membran rüptürü zamanındaki gestasyonel yaşla latensi süresi tersine korele bulunmuştur (71).

Amniyotik sıvı akışının durması çok nadirdir. Amniyosenteze bağlı gelişen PERM’lerde daha sık izlenmektedir. Membranların kapanması, daha iyi prognozla birlikte (72).

Fetus ve yenidoğan PERM’e bağlı morbidite ve mortalite için, anneye göre, daha yüksek risk altındadırlar (tablo 2).

Tablo 2: PERM ile ilişkili gebelik komplikasyonları (1,57,67, 73).

<b>Gebelik komplikasyonları</b>	<b>Fetal riskler</b>	<b>Maternal riskler</b>
İntrauterin enfeksiyon	Neonatal sepsis Uzun dönem nörogelişimsel anomaliler (serebral palsi dahil)	Postpartum endometrit
Umbilikal kord kompresyonu	Fetal asfiksi	
Oligohidramnios	Ekstremitte deformiteleri ve pulmoner hipoplazi*	
		Sezaryen
Umbilikal kord prolapsusu	Fetal asfiksi	Sezaryen
Plasenta dekolmanı	Fetal asfiksi	Sezaryen Koagulopati
Preterm doğum	Prematurite ile ilişkili morbiditeler**	

\*Membran rüptürü 23.haftadan sonra olduysa nadirdir.

\*\*Respiratuar anomaliler, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi, patent duktus arteriosus.

Prematurite ile ilişkili morbidite, gestasyonel yaşa göre değişir ve koryoamniyonit gelişmesi durumunda risk artmaktadır (74). Fetusun intrauterin inflamasyona maruziyeti, nöral gelişimde bozukluk için artmış riskle birliktedir.

PERM’li kadınların yaklaşık 1/3’ünde koriyoamniyonit, funisit, endometrit veya septisemi gibi ciddi enfeksiyon tablosu gelişir (75). Endometrit gelişimi, sezaryenle doğumlarda ve erken gestasyon haftalarında daha sıktır (76).

PERM, ayrıca, dekolman plasenta ve umbilikal kordon prolapsusu risklerini de arttırmaktadır. PERM’li gebeliklerde dekolman, 2-5 kat daha sık gelişmektedir (58,77-79). Özellikle, intrauterin enfeksiyon veya oligohidramnioz gelişen PERM’lerde risk 9 kata kadar çıkmaktadır (58,78).

Kordon prolapsusu, özellikle verteks dışı gelişli PERM hastalarında %11 sıklığında görülmektedir (80). sefalik prezentasyonlu olmayan hastalarda ayrıca dekolman, enfeksiyon

ve in utero fetal ölüm riski de artmaktadır (81).

PERM'lerde yukarıda bahsedildiği gibi oligohidramniyoz sıklıkla karşılaşılmaktadır. Erken gelişen, ciddi, uzamış oligohidramniyoz pulmoner hipoplazi, fasiyal deformasyon ve ortopedik anomalilerle ilişkilidir. Bu komplikasyonlar, özellikle 23. gebelik haftasından önce gelişen PERM'lerde görülmektedir.

**Tanı:** PERM tanısı, klinik olarak konulmaktadır ve genellikle su gelişimi şikayeti olan hastalarda vajinada amniyotik sıvı görülmesine dayanmaktadır. Klinik tanı şüpheli olduğunda laboratuvar testleri kullanılır.

#### **Klinik olarak şüpheli PERM'lerde laboratuvar testleri**

**Nitrazin ve fern testleri:** İnspeksiyon sonrası PERM tanısı kesin değilse, vajinal sıvının pH değeri test edilerek tanı konfirme edilebilir. İşlem, nitrazin kağıdıyla kolaylıkla uygulanabilmektedir. Normal asidik vajinanın pH'ına karşılık (3.8-4.2), amniyotik sıvının pH değeri genellikle 7.0-7.3 değerleri arasındadır (82).

Nitrazin testinde, yanlış negatif ve yanlış pozitiflik vakaların yaklaşık %5'inde görülmektedir (83,84). Yanlış negatiflik, sıvı akışı kesintil olduğunda veya amniyotik sıvı diğer vajinal sıvılarıyla dilue olduğunda gerçekleşebilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlarla ise, vajinada kan, semen, sabun gibi alkali sıvı varlığında karşılaşılabilmektedir. Ek olarak, Proteus ile enfekte idrar örneklerinde de pH, 8.0'e kadar yükselebilmektedir.

Tanıya yardımcı kullanılabilecek diğer test ise Ferning testidir.

Ferning testinde, amniyotik sıvı lam üzerinde kurutulmuş mikroskopta incelendiğinde kristalleşmeye bağlı eğrelti otunu andıran yapılar gözlenir. Normalde östrojen etkisi altında servikal mukus kristalizasyon göstermesine rağmen progesteron etkisi ile gebelikte bu

özelliğini kaybeder.

PEMR olgularında test pozitifken, membranların intakt olduğu vakalarda test negatiftir (85).

Ortamdaki kan ancak 1/1 gibi yüksek bir konsantrasyonda olduğunda ferning testini inhibe etmektedir. Mekonyum testin güvenilirliğini etkilemez (85). Yalancı negatifliği %4.8-12.7, yalancı pozitifliği ise %4.4-16.2'dir (86).

**Ultrasonografi ve indigo karmin uygulanması:** Şüpheli vakalarda, ultrason, amniyotik sıvı voümünde azalmayı gözlemlemek için kullanılabilir. Ayrıca, amniyotik kaviteye indigo karmin uygulanması birçok vakada kesin tanıyı sağlamaktadır. Ultrason rehberliğinde , 9 ml steril salinle karıştırılmış 1 ml indigo karmin, transabdominal yolla amniyotik kaviteye enjekte edilir. Vajinaya önceden yerleştirilmiş olan tampon, 20 dakika sonra çekilir ve mavi boyanma açısından kontrol edilir. Maternal idrar da maviye boyanacaktır ve bu amniyotik sıvıyla karıştırılmamalıdır.

**Plasental alfa mikroglobulin-1 protein ölçümü (AmniSure):** AmniSure, son yıllarda artan sıklıkta kullanılan , hızlı yanıt veren bir testtir. AmniSure, immunokromotografi metodlarını kullanarak vajinal sıvıda eser miktarda plasental alfa mikroglobulin-1 protein arar. Avantajı, semen veya kandan etkilenmemesidir (87). Geniş çalışmalarda, sensitivitesi %94.4-98.9 ve spesifitesi %87.5-100'dür (87-91). Görece yüksek fiyatından dolayı, AmniSure testinin membran rüptürü tanısından yukarıda anlatılan metodlara rağmen emin olunamaması durumunda kullanılması önerilmektedir.

**İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1) (Actim PROM):** Arada kalınan vakalarda IGFBP-1, tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir. Bu protein, desidual ve plasental hücrelerden sentezlenir. Diğer vücut sıvılarıyla karşılaştırıldığında amniyotik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur. Ülkemize de yeni piyasaya girmiş olan bu test, Amerika'da popüler olmasa da Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır (92). İki mavi çizgi, pozitif testi

işaret etmektedir. Sonuçlar, enfekte vajinal sekresyonlardan, idrardan, semenden, kandan etkilenmez.

Özellikle membran rüptüründen kısa süre sonra yapıldığında daha etkili olan testte, yapılan çalışmalarda sensitivite %95-100, spesifite %93-98, pozitif prediktif değer %98 olarak bulunmuştur (90,93-96).

AmniSure ile Actim PROM'u karşılaştıran prospektif, gözlemsel çalışmalardan elde edilen metaanalizde, AmniSure'un daha doğru sonuç verdiği sonucuna varılmıştır. Actim PROM testi, özellikle yedi gün içinde doğuracak hastaları belirlemede yardımcıdır (97).

**Fetal fibronektin:** Negatif fetal fibronektin testi, membran rüptürü olmadığını güçlü bir göstergesidir. Fakat, pozitif sonuçlar, intakt membranları olan hastalarda da gözlenebilen, koryon ile desiduanın arasındaki bütünlüğün bozulduğu durumu gösterir (98).

**Ayrıci tanı:** Üriner inkontinans, vajinal akıntı, terleme, vajinal/perineal ıslaklığa yol açabilen diğer faktörlerdir. Su gelişi şikayeti olup, klinik ve laboratuvar bulguları olmayan kadınlarda bu nedenler akla getirilmelidir.

Ultrasonografide hafif oligohidramnioz, PERM'i de içeren geniş bir etyolojiye ait olabilir.

Diğer yandan, anhidramnioz veya ciddi oligohidramnioz bulgusu, karakteristik hikayesi olan hastalarda, membran rüptürünün güçlü bir belirteci olabilir.

## YÖNETİM

PERM'li gebeliklerin yönetimi, şu faktörlerle şekillenir:

- Gestasyonel yaş
- Maternal/fetal enfeksiyon varlığı veya yokluğu

- hastanın eylemde olup olmaması
- Fetal prezentasyon
- Fetal iyilik hali
- Fetal akciğer maturitesi
- Neonatal yoğun bakım uygunluğu

Tablo 3'teki testler, hastanın PERM açısından değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Tablo 3: PERM'li gebelerde değerlendirme (67,99).

<b>Diagnostik testler (aşağıdakilerden birisi)</b>
Nitrazin ve fern testi
Plasental alfa mikroglobulin-1 protein ölçümü (AmniSure)
<b>Tanı konulduktan sonra yapılacak değerlendirmeler</b>
Tam kan sayımı
Fetal akciğer matüritesi tayini (ör: lesitin/sfingomyelin oranı)
Grup B streptokok için rektovajinal kültür
Fetal gelişim, pozisyon, amniyotik sıvı volümü, biyofizik profili için ultrason
Non-stres test (NST)
Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis için kültür veya nükleik asit amplifikasyon testi

Grup B streptokok (GBS), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBH) ve bakteriyel vajinozis taranması, antibiyotik tedavisine yön vermek açısından yararlıdır fakat vajinal floranın polimikrobiyal olmasından dolayı vajinal kültürün bir önemi yoktur.

Yönetimde, en önemli nokta, doğum ile ekspektan yönetim arasında karar vermektir.

Gebeliğin uzatılması, erken gestasyonel haftaya bağlı morbiditeyi belirgin olarak azaltır, fakat, bu fayda, EMR'yle ilişkili komplikasyonlar ve sekelleriyle dengelenmelidir.

İntrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta, güven vermeyen fetal non-stres test veya kord prolapsusu durumlarında acil doğum kararı verilir. Bu durumların her birinde doğum dışında, terapötik müdahale opsiyonu yoktur.

Yukarıda bahsedilen komplikasyonların yokluğunda, 34 hafta öncesinde doğum kararı

verilmemelidir (100). Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Akademisi (ACOG), 24-37 hafta arasında EMR yönetimini tablo 4'teki gibi önermektedir (73). Her ne kadar kurumlara göre değişse de, ACOG, 34 haftayı tamamlayan PEMR olgularında doğumu önermektedir (73).

Randomize klinik çalışmaların metaanalizleri değerlendirildiğinde, 28-37 hafta arası PEMR'de, doğum indüksiyonu veya ekspektan yönetimi destekleyecek kesin sınırlar belirlenmemektedir (5,101-103). Bu çalışmalarda, fetal akciğer matüritesinin ve profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirilmemesi, kısıtlayıcı faktörlerdir.

### **Ekspektan yönetim**

**Antenatal kortikosteroid uygulaması:** 24 ila 34 hafta gebeliklere kortikosteroid verilmelidir. Randomize çalışmaları içeren iki sistematik derlemede, bu uygulamanın, neonatal ölümü, respiratuar distres sendromunu (RDS), intraventrikuler hemorajiyi (İVH), nekrotizan enterokoliti (NEK) %30-60 arasında azalttığı gösterilmiştir (104,105).

**Antibiyotik tedavisi:** PERM'de antibiyotik kullanımı, latensiyi uzatmak, erken neonatal grup B streptokok (GBS) enfeksiyonunu azaltmak amacıyla endikedir.

**Profilaksi:** Enfeksiyon PERM'in hem sebebi hem sonucudur. Bu anlamda, antibiyotik profilaksisi önemlidir. Amaç, maternal ve fetal enfeksiyon frekansını azaltmak ve dolayısıyla, latensiyi uzatmaktır.

2013'de yayınlanan, 6800 kadının değerlendirildiği, 22 plasebo-kontrollü randomize çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, 37. gebelik haftası öncesi antibiyotik kullanımı, şu değişkenlerde azalmaya yol açmıştır (106):

- Koryoamniyonit (RR 0.66, 95% CI 0.46-0.96)
- 48 saat içinde (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) ve 7 gün içinde (RR 0.79, 95% CI

0.71-0.89) doğum

- Neonatal enfeksiyon (RR 0.67, 95% CI 0.52-0.85),
- Sürfaktan kullanımı (RR 0.83, 95% CI 0.72-0.96),
- Neonatal oksijen tedavisi (RR 0.88, 95% CI 0.81-0.96).

Antibiyotik rejimi terimi, antibiyotik çeşidini, dozunu, veriliş süresini içermektedir.

Elimizdeki bilgiler, herhangi bir antibiyotik rejiminin diğerine üstünlüğünü gösterememiştir.

Bununla beraber, amoksisilin-klavulonat, artmış neonatal nekrotizan enterokolit (NEK) riskiyle beraberdir (107).

**Antibiyotik rejimi:** Optimal rejim, major pelvik patojenlere karşı etkin olmalıdır. Birçok klinikte, 7 gün süreli antibiyotik rejimleri, profilaksi amacıyla kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, ilk 48 saat boyunca, 6 saatte bir, ampisilin 2 gram intravenöz verilmesi, takiben 5 gün boyunca amoksisilin 500 mg, 3x1 oral verilmesidir. Ek olarak, hastanın ilk başvurusunda, tek seferlik 1 gram azitromisin, oral verilmesi önerilmektedir. Ampisilin, özellikle, koriyoamniyonitin önemli etkeni olan genital mikoplazmalara ve neonatal konjunktivit ve pnömoni etkeni olan Klamidya trachomatis'lere karşı etkindir (108). İnfant morbiditeleri kıyaslandığında, yukarıdaki rejimin, ilk 48 saat intravenöz ampisilin 2 gr, 6 saatte bir ve eritromisin 250 mg her 6 saatte bir, takiben 5 gün boyunca 250 mg oral amoksisilin 3x1 ve eritromisin 333 mg 3x1 oral rejimiyle benzer etkili olduğu görülmektedir (4). Azitromisin verilmesi, birkaç gün boyunca eritromisin verilmesinin yerine geçebilir.

Genital mikoplazmaların, preterm eylem patogenezindeki önemi, eritromisin ve azitromisinin latensiyi uzatmada ve neonatal enfeksiyonu azaltmada niçin değerli olduğunu açıklamaya yardımcı olmaktadır (109). Bir çalışmada, 16 tane Rhesus maymunu, intraamniyotik Ureaplasma parvum inokülasyonuna maruz kalmıştır. Uterin kontraksiyonlar, inokulasyondan

hemen sonra başlamıştır. 6 maymun, tedavi verilmeyen grup olarak belirlenmiş olup 5'ine 10 gün boyunca intravenöz azitromisin, son 5'ine de 10 gün boyunca azitromisine ek olarak deksametazon ve indometazin verilmiştir. Azitromisin, gestasyonu yaklaşık 7 gün uzatmış ve amniyotik sıvıdaki Ureaplasma koloni sayısını ve proinflamatuvar medyatörleri anlamlı ölçüde düşürmüştür. İlginç olarak, deksametazon ve indometazin, aziromisinin etkisine katkıda bulunmamışlardır (109).

**Grup B streptokok (GBS) kemoprofilaksisi:** GBS profilaksisi, GBS testi pozitifse veya test sonucu bilinmiyor ve doğum yakınsa endikedir. Son 5 hafta içindeki GBS testi negatif olan hastalara ise verilmez. Profilaksi olarak verilen, 48 saat boyunca ampisilin 2 g, 4x1 rejimi, başvuru anında eylemde olan veya 48 saat içinde eyleme giren GBS pozitif hastalar için yeterlidir. Yukarıda bahsedildiği gibi, 7. günün sonunda, profilaksi rejimi kesilmektedir. Eğer hastanın GBS kültür sonucu pozitif ise, GBS kolonizasyonu için spesifik profilaksi devam etmelidir (algoritm 1) (108, 110).

Algoritm 1: PERM'li gebelerde GBS taraması için algoritm (108).

GBS için rektovajinal kültür

Latensi veya GBS profilaksisi için antibiyotik başlanır.

Hasta, eyleme giriyor

Hasta, eyleme girmiyor

Doğuma kadar antibiyotik tedavisine devam

Standart bakım (latensi için) veya eğer GBS profilaksisi için alıyorsa, antibiyotik tedavisini 48 saate tamamla.\*

GBS kültürü

Pozitif veya sonucu belli değilse

Negatif ise doğuma kadar antibiyotik

eyleme kadar profilaksiye devam edilir.

profilaksisi devam ettirilmez.\*

\*GBS kültürü negatifliği, 5 hafta için geçerlidir. Dolayısıyla, GBS için her beş haftada bir veya 35-37.gebelik haftalarında tekrar kültür alınır.

**Tokoliz kullanımı:** PEMR'de tokoliz kullanımının ana amacı, doğumu, kortikosteroid enjeksiyonundan 48 saat sonrasına kadar ertelemektir. Genel kural olarak, tokolitikler, 48 saatten fazla verilmez. Aynı zamanda, aktif eylemde olan veya koriyoamniyonit şüphesi olan hastalara uygulanmaz. Tokolizin diğer kontrendikasyonları ise, güven vermeyen fetal kalp atım trasesi, dekolman plasenta ve kord prolapsusu için belirgin risk varlığıdır (ör: dilate serviks ve fetal malprezentasyon).

2014'de yayınlanan, tokoliz verilen ve verilmeyen PEMR'li kadınlarda gebelik sonuçlarını araştıran randomize çalışmaları içeren Cochrane sistematik derlemenin sonuçlarına göre, 34 hafta öncesinde tokoliz uygulaması, ilk 48 saatteki doğum oranlarını anlamlı olarak azaltmakta (RR: 0.59), fakat, koriyoamniyonit oranlarında belirgin artışa yol açmaktadır (RR: 1.79). Bu çalışmada, iki grup arasında perinatal mortalite ve morbidite açısından bir fark bulunmamıştır (111). Yine de, hastaların bir kısmının kortikosteroid ve profilaktik antibiyotik almamış olması, bu çalışmanın zayıf yönü olarak dikkat çekmektedir.

**Progesteron desteği:** Progesteron desteğinin, PEMR'li kadınlarda latensiyi uzattığına dair bir veri yoktur. 20-30 gestasyonel haftasına sahip PEMR'li hastaların randomize edildiği çalışmada, PEMR tanısından 34. haftaya kadar, haftalık intramuskuler 17-hidroksiprogesteron (250 mg) alan grupta, plasebo alan gruba göre, doğum şekli, doğumdaki gestasyonel yaş, ortalama doğum kilosu, APGAR skoru, neonatal morbidite değişmemiştir (112).

**Maternal monitörizasyon:** PEMR'li hastalar, enfeksiyon açısından sıkı takip edilmelidirler. Laboratuvar çalışmalarının faydası olduğu gösterilemese de, periyodik olarak, rutin klinik

parametreler (maternal ateş, uterin hassasiyet ve kontraksiyonlar, maternal ve fetal kalp atımı), beyaz küre sayımı ve inflamasyon markerları bakılmalıdır (113).

Amniyotik sıvının grma boyaması, kültürü, lökosit esteraz ve glukoz konsantrasyonları ölçümü amacıyla amniyosentez yapılması ise tartışmalıdır.

**Fetal monitörizasyon:** Fetal iyilik halinin teyidi amacıyla, bebek hareketlerinin sayımı, NST, biyofizik profil (BFP) bakılması uygulanır (114). Yine de, bu testler, günlük uygulansa dahi, fetal enfeksiyonu saptamada, NST'nin sensitivitesi %39, BFP'in ise %25'tir (115). Benzer şekilde, Doppler çalışmaları da PEMR'li hastalarda, fetal durumu göstermede başarılı değildir (116).

**Mekonyumlu sıvı gelişi:** Term ve preterm PEMR'li kadınlarda, mekonyumla boynamış amniyotik sıvısı olanlarında daha yüksek subklinik koriyoamniyonit ve pozitif amniyotik sıvı kültürü oranları gözlenmiştir (117). Ortamda mekonyum olması, bakteri kolonizasyonunu arttırıp nötrofillerin fagositik kapasitesini azaltarak enfeksiyona eğilim yaratır (99).

PEMR'li ve mekonyumlu amniyotik sıvısı gelişi olan hastalar, öncelikle koriyoamniyonit açısından değerlendirilmelidirler. Koriyoamniyonit düşündürülen bulgular yoksa, mekonyum varlığı tek başına doğum endikasyonu değildir.

**Amniyoinfüzyon:** 2012'de yayınlanan bir metaanalizde, amniyoinfüzyon yapılan hastalarla, standart PEMR takibi yapılan hastaların gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır (4 gözlemsel çalışmada n= 147 hasta, 3 randomize kontrollü çalışmada n= 165 hasta) (118).

Amniyoinfüzyon, vakaların ancak 1/3'ünde yeterli amniyotik sıvıyı sağlamış olup, latenside, perinatal mortalitede anlamlı fark yaratamamıştır. Sadece amniyonit/endometrit oranları, amniyoinfüzyon grubunda daha düşük bulunmuştur (OR: 0.28, %95 CI 0.11-0.69).

PEMR'de amniyoinfüzyonun önemini anlamak için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Kanıta dayalı tıbbiye göre, günümüzde, PEMR'li hastalara amniyoinfüzyon uygulamanın, klinik çalışmalar dışında yeri yoktur.

**İkiz gebelikler:** Yönetim, tekiz gebeliklerle aynıdır.

**Doğum şekli:** Vajinal doğum için kontrendikasyon yoksa, hastalar, spontan veya indüklenerek vajinal doğurabilir (119). Sezaryen, standart endikasyonlarda uygulanır.

### **Gestasyonel haftalarına göre PERM'de yönetim**

PEMR yönetiminde, maternal ve/veya neonatal/fetal enfeksiyon bulgularının yanı sıra, gestasyonel hafta, yönetimde önemli rol oynar. Bu nedenle, son adet tarihi (SAT) ve daha güvenilir olarak, erken gebelik haftasında yapılmış ultrasonografi kullanılarak gebelik yaşı belirlenmelidir.

Gestasyonel haftalarına göre PERM hastalarında yönetim, şu şekildedir:

### **36-37. gebelik haftaları arasındaki PERM olgularına yaklaşım**

Bu hastaların, %90'ında ilk 2 gün içerisinde eylem başlamaktadır. Aktif eylem, koryoamniyonit varlığı, GBS kültürü pozitifliği, non-reaktif NST, oligohidramniyoz, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi gibi durumlarda doğum indüklenmelidir (120,121). Bunun dışında, hastalar spontan takip edilebilir. Fakat, bu haftalarda, latensi periyodunun 24 saati geçtiği olgularda, antepartum ve intrapartum enfeksiyöz morbidite, dört kat yüksek gözlenmektedir (122). Benzer şekilde, fetal distres, C/S oranı da anlamlı olarak artmaktadır (123). Bu nedenle, birçok klinikte 36 hafta üzerindeki PERM hastalarına indüksiyon başlanır. İndüksiyon amaçlı PgE2 veya oksitosin, benzer komplikasyon oranlarıyla kullanılabilir.

Oksitosin kullanımı, PgE2'ye göre daha yüksek C/S oranlarıyla birlikte (124).

### **32-36. gebelik haftaları arasındaki PEMR olgularına yaklaşım**

32 -36. gebelik haftaları arasında oluşan EMR' de şiddetli perinatal morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür. 34 hafta üzerinde, fetal akciğer matürasyonu uyarmak için kortikosteroid kullanımına gerek olmadığı bildirilmiştir. Güvenilir bir çalışmada, 34-37. gebelik haftaları arasında gelişen EMR' de konservatif tedavi ile agresif tedavi karşılaştırılmış ve konservatif tedavi grubunda amniyonit riski (%16-%2) ve uzamış maternal hospitalizasyon (5.2 gün-2.6 gün) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (125). 129 hasta içeren başka bir çalışmada, hiçbir hastaya tokolitik tedavi, Grup B streptokok profilaksisi ve antenatal steroid tedavisi verilmemiş olup, acil doğum ile konservatif yaklaşım alan iki grup karşılaştırılmıştır. Konservatif yaklaşımla izlenen olgular, doğumun latent periyodunda kısa bir artış ile ilişkili bulunmuş ve ayrıca amniyonit sıklığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bir diğer önemli bulgu da gebelik yaşı ile ilişkili morbiditede azalmayla ilişkili bir sonuç bulunmamasıdır. Bu çalışmada gözlemlenen diğer bulgular ise bu popülasyonda RDS sıklığının % 35 civarında olması, konservatif izlem grubundaki bir olguda kord kompresyonuna bağlı ölü doğum, acil doğurtulan hasta grubunda 2 olgunun sepsise ve 1 olgunun da pulmoner hipoplaziye bağlı olarak yenidoğan döneminde ölmesi şeklinde özetlenebilir (126). Bu çalışmada acil olarak doğurtulan olgularda intrauterin fetal enfeksiyon sıklığında azalma ve kord kompresyonuna bağlı gelişen fetal kayıp sıklığı daha az olarak rapor edilse de fetal akciğer matüritesi tayin edilmeyen 30-33 gebelik haftalarındaki olgularda neonatal sepsis ve diğer gebelik yaşına bağımlı morbidite riskleri hala devam etmektedir. Bu nedenle 32-33 gebelik haftalarında pulmoner immatürite şüphesi olan veya pulmoner matürite testi için amniyotik sıvı örneği alınamayan olgulara hemen fetal akciğer matürasyonu amacıyla kortikosteroid uygulaması

yapılması ve uygun antibiyotik tedavisi başlanarak olgular yakın fetal monitorizasyonu altında takip edilmelidir. Bu arada olgular koryoamniyonitin klinik bulguları açısından da yakından izlenmelidir. Fetal akciğerler matür ise term olgular gibi tedavi edilmelidir.

#### **24-31. gebelik haftaları arasındaki PEMR olgularına yaklaşım**

Acil doğum gerektiren durumların yokluğunda (enfeksiyon, dekolman gibi), bu haftalardaki gebelere konservatif tedavi uygulanabilir. Konservatif tedavi altındaki gebeliklerin, koryoamniyonit, güven vermeyen fetal kalp atımı, vajinal kanama, doğum açısından takip amacıyla hospitalize edilmesi uygundur (127). Bu amaçla NST, fetal biyofizik profili kullanılabilir.

Latensi süresini uzatmak ve enfeksiyon olasılığını azaltmak amacıyla sık digital muayeneden kaçınılmalıdır (127).

Her ne kadar yönetimi yönlendirmese de, kalan amniyon sıvısı miktarı, gebelik sonucu açısından önemlidir. Amniyotik sıvı miktarının azaldığı olgularda, latensi süresinin kısaldığı, amniyonit oranlarının ise arttığı gözlenmiştir (128).

#### **24. gebelik haftasından önce gelişen EMR olgularına yaklaşım**

24. gebelik haftasından küçük gebeliklerde, gebelik sonuçları daha ileri gebeliklere kıyasla kötüdür. Vakaların %50'ye yakını, 1 hafta içinde doğurur. Daha fazla devam eden gebeliklerde, koryoamniyonit, endometrit, rest plasenta, doğum sonrası kanama, sepsis gibi riskler, maternal mortalite ve morbiditeyi artırır. 24 haftadan önce doğan fetuslarda ise pulmoner immaturite, mortalitenin en önde gelen sebebidir. 2014'de yayınlanan bir çalışmada, 21-24 hafta arası olan gebeliklerde, ortalama latensi süresi 3.6 hafta olarak sunulurken, 21 hafta altında ise 3 gün olarak bildirilmiştir (129).

Konservatif takip edilip, yaşatılabilen yenidoğanlarda, serebral felç, kronik akciğer hastalıkları, hidrosefali, mental retardasyon, görme problemleri gibi kalıcı sorunlar olabilmektedir. Bu risk, aileye bildirilmeli ve ona göre karar alınmalıdır.

Tablo 4'te ACOG'un 2013'te önerdiği, PERM'lerin gebelik haftalarına göre yönetim önerileri özetlenmiştir (73).

Tablo 4: PERM'de kronolojik yönetim (73).

<b>Geç preterm (34 0/7-36 6/7 gestasyonel haftaları)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doğum indüksiyonu</li><li>• GBS profilaksisi*</li></ul>
<b>Preterm (24 0/7-33 6/7 gestasyonel haftaları) <sup>β</sup>γ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ekspektan yönetim</li><li>• Latensiyi uzatmak için antibiyotik profilaksisi (kontrendikasyon yoksa)</li><li>• Tek doz kortikosteroid</li><li>• GBS profilaksisi</li></ul>
<b>24 haftanın altında gestasyonel haftaları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hastaya danışmanlık verilmesi</li><li>• Ekspektan yönetim veya doğum indüksiyonu</li><li>• Viabiliteden önce antibiyotik verilmesi önerilmez</li><li>• Viabiliteden önce GBS profilaksisi önerilmez</li><li>• Viabiliteden önce kortikosteroid verilmesi önerilmez</li><li>• Viabiliteden önce tokoliz önerilmez</li><li>• Viabiliteden önce magnezyum sülfat, nöroproteksiyon amacıyla önerilmez</li></ul>

<sup>β</sup>Fetal pulmoner maturite dokümente edilmediyse.

<sup>γ</sup>Magnezyum sülfat, nöroproteksiyon amaçlı verilebilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2010-Ocak 2014 tarihleri arasında PEMR tanısıyla yatan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Kliniğimizde, belirtilen yıllar arasında, 24-37. gestasyonel haftaları arasında, 286 PEMR olgusu saptandı. Bunların 16'sı ikiz, 270'i tekiz gebeliklerdi. Çalışmamıza sadece tekiz gebelikler dahil edildi. Doğum sonrası, yenidoğanların dış merkezlere sevk edilip bilgilerine

ulaşılamadığı 78 olgu, çalışma dışı bırakıldı. Toplamda, 192 tekiz PEMR olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgular, latensi süreleri, maternal ve fetal etkilerin incelenmesi amacıyla gebelik haftalarına göre iki gruba ayrıldı:

1. 28 hafta ve altı: 89 hasta
2. 28 hafta üstü: 103 hasta

PEMR tanısı koyma kriterleri; spekulum muayenesinde serviksten aktif su gelişi görmek veya posterior fornikte gollenmiş su varlığı veya Nitrazin testi pozitifliğiydi.

Hastaların ‘yaş, gravida, parite, abortus hikayesi, gebelik haftası, membran rüptür öyküsü, amniyotik sıvı miktarı, membran rüptür süresi, antibiyotik kullanımı, tokoliz ve korikosteroid uygulanması, hematokrit, hemoglobin, lökosit ve C-reaktif protein değerleri, doğum haftası, doğum şekli, indüksiyon uygulanması, doğum öncesi ve sonrası maternal morbidite sonuçları değerlendirildi.

Gebelik yaşı tespitinde, son adet tarihi (SAT) ve ilk 16 hafta içerisinde yapılmış ultrason ölçüleri kullanıldı. Her hastaya ilk başvuruşta spekulum muayenesi, digital pelvik muayene, fetus gelişimini, amniyotik sıvı miktarını, plasenta yerleşimini saptmaka amacıyla transabdominal ultrason ve fetus iyilik hali amacıyla NST yapıldı. Amniyotik sıvı ölümü amacıyla amniyotik sıvı indeksi (ASİ) kullanıldı. Buna göre, umbilikustan geçen hayali yatay ve dikey çizgiler kullanılarak 4 kadrant belirlendi. Probuun yere 90 derece açıyla tutulup her kadranda amniyotik sıvı düzeyleri lldu ve toplandı. Toplamda 50 mm’in altında kalan gebelikler, oligohidramniyoz olarak kabul edildi.

Yatış yapılan her hastadan servikovajinal kültür alındı.

Acil doğum gerektirmeyen her olguya Ampicillin 6 saat arayla 2 gram intravenöz başlandı.

Servikovajinal kültür sonuçlarında bakteriyel üreme çıkanlara, patojenin duyarlılığına göre parenteral rejim antibiyotik eklendi.

Gebeliği 24-34 hafta arasında olan olgulara, Betametazon 12 mg, 12 saat arayla intramuskuler uygulandı.

Tüm hastaların her sabah CRP, lökosit değerleri kontrol edildi. 3 saat arayla ateş takibi, 4 saat arayla nabız sayımı yapıldı.

Koriyoamniyonit tanısı, 37.8°C veya üstü ateşin yanı sıra, Şu kriterlerden bir veya daha fazlasının varlığında konuldu:

1. Uterin hassasiyet
2. Kötü kokulu vajinal akıntı
3. Maternal lökositoz (16000 hücre/mm<sup>3</sup>)
4. Maternal taşikardi (>100 atım/dk)
5. Fetal taşikardi (>160 atım/dk)

Postpartum endometrit tanısı ise, persiste 38°C st ateş ve uterin hassasiyet varlığında konuldu.

Neonatal morbiditeler, Şöyle tanımlandı:

- Respiratuar Distres Sendromu (RDS): En az 24 saat ventilatuar destek gerektiren solunum yetmezliği
- Bronkopulmoner Displazi (BPD): Düzeltilmiş gestasyonel yaşı göre 36 haftalık olmasına rağmen, oksijen gereksiniminin devam etmesi (130).

- İntraventriküler Hemoraji: Ventriküler dilatasyon veya parenkimal tutulumla karakterize intraventriküler kanama.
- Prematürite Retinopatisi: Göz Hastalıkları Uzmanı tarafından tanısı konulmaktadır.
- Nekrotizan Enterokolit (NEK): 24 saatten fazla, abdominal distansiyon ve beslenme intoleransıya birlikte intramural hava varlığını gösteren radyolojik bulgu.
- Konjenital neonatal sepsis: Doğum sonrası ilk 72 saat içinde pozitif kan kültürü.

### **İstatistiksel yöntem**

Dosya incelemeleri sonucu elde edilen bilgiler bilgisayar ortamında hazırlanan bir veritabanında toplandı. Veritabanı oluşturma işleminde Microsoft Excel 2003 programı kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi daha sonra SPSS 13 programında yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, oran, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC curve analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

PEMR tanısı almış 192 tekiz gebelik, çalışma grubumuzu oluşturdu.

Gestasyonel yaşa göre oluşturulan iki grup arasında parite sayısı, abortus sayısı ve maternal yaş açısından anlamlı fark yoktu (tablo 5).

Tablo 5: Gebelik haftalarına göre ayrılan PEMR gruplarında parite, abortus ve yaşa göre dağılım

<u>Grup</u>	<u>Parite</u>	<u>Abortus</u>	<u>Maternal Yaş</u>
1 (<28 hafta)	0.9±1.4	0.1±0.3	27.3±5.9
2 (≥28 hafta)	1.0±1.4	0.2±0.3	28.0±6.2
P	>0.05	>0.05	>0.05

Tüm olguların yaşları, 18 ile 40 arasında değişirken, ortalama yaş 26.76 idi.

Tüm hastalardan servikovajinal kültür alınırken, 192 kültürün 38'inde (%19.7) üreme mevcuttu.

Hastaların hepsine tek doz steroid enjeksiyonu yapıldı. Hiçbir hastaya, tokoliz uygulanmadı.

Latensi süresi, 0 ile 40 gün arasında değişmekle beraber, ortalama latensi süresi 5.7±6.2 gün olarak bulundu. Latensi sürelerine göre, hastalar, bazı durumlarda <24 saat, 1-2 gün ve >2 gün

olmak üzere üç gruba, bazı durumlarda ise <48 saat ve ≥48 saat olmak üzere iki gruba ayrıldı ve yukarıda gebelik haftalarına göre ayırdığımız grupla karşılaştırıldı (tablo 6). Buna göre, 28 hafta altında PEMR olan hastalarda latensi süresi 6.8±7.1 iken, 28 hafta ve üzerinde PEMR olan hastalara göre latensi süresi 4.6±5.5 gün idi. İki grup arasında, latensi süreleri açısından anlamlı fark izlendi (p<0.01).

Tablo 6: Latensi süreleri ve gebelik haftalarına göre grupların karşılaştırılması.

<u>Gruplar</u>	<u>Latensi &lt;24 saat</u>	<u>Latensi 24-48 saat</u>	<u>Latensi&gt;48 saat</u>
Grup 1: <28 hafta	16	11	62
Grup 2: ≥28 hafta	36	27	40
Toplam	52 (%28)	38 (%19)	102 (%53)

Doğum şekillerine göre hastalar incelendiğinde, 67 hastanın (%34.8) vajinal doğum ile, 125 hastanın (%65.1) ise sezaryen doğum yaptığı görülmektedir.

Olguların sezaryen endikasyonları, şu şekilde dağılmıştır (tablo 7):

Tablo 7: Sezaryen olan olguların endikasyonları

<b>Endikasyonlar</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Fetal distres	46	36.9
Geçirilmiş sezaryen	44	35.4
Makat geliş	13	10.9
Sefalopelvik distorsiyon	13	10.9
İlerlemeyen eylem	6	4.5
Plasenta previa	2	1.6
Dekolman plasenta	1	0.8
<b>Toplam</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

Gebelik haftalarına göre karşılaştırıldığında, iki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastaların %14.5'inde (28 hasta) koryoamniyonit gelişmiştir. Başvuru anındaki gebelik haftası, lökosit ve CRP değerleri, ASİ, latensi süreleriyle koryoamniyonit oranları karşılaştırıldığında şu tablo elde edilmiştir (tablo 8):

Tablo 8: Koryoamniyonit risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

<u>Risk faktörleri</u>	<u>Koryoamniyonit yok</u> (n=164)	<u>Koryoamniyonit var</u> (n=28)	<u>p</u>
Başvuru anındaki gebelik haftası (hafta+gün)	33+2	27+6	0.0001
İlk lökosit değeri (/mm <sup>3</sup> )	9300±2990	11820±3360	0.001
İlk CRP değeri (mg/L)	6.02±5.9	11.6±7.2	0.001
İlk ASİ değeri (mm)	80±30	65±20	0.05
Latensi süresi (gün)	4.9±3.9	8.2±11.3	<0.0001

Buna göre, geliş anındaki gebelik haftasının küçük olması, lökosit ve CRP değerlerinin yüksek olması, ASİ'nin düşük olması, koryoamniyonit riskini arttıran faktörler olarak göze çarpmıştır. Bununla beraber, koryoamniyonit riski, en çok latensi süresi bir haftanın üzerinde

olan hastalarda görülmüştür.

Latensi süresinin artması, febril morbidite riskini anlamlı olarak arttırırken, postpartum kanama ve plasenta retansiyonu oranlarında anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (tablo 9).

Tablo 9: PERM 'de maternal morbidite ile latensi süresi arasındaki ilişki.

<u>Latensi süresi</u>	<u>Febril morbidite</u> (%)	<u>Postpartum</u> <u>kanama (%)</u>	<u>Plasenta</u> <u>retansiyonu (%)</u>	<u>Hasta sayısı</u>
<48 saat	1.1	3.3	2.2	90
>48 saat	7.8	3.9	2.9	102
P değeri	0.027	0.825	0.756	

Bizim serimizde, maternal mortalite gelişmemiştir.

Kliniğimizde rastlanan yenidoğan morbiditeleri, tablo 10'da sunulmaktadır:

Tablo 10: PEMR ile ilişkili yenidoğan morbiditeleri ve oranları

Morbidite	n (%)
Respiratuar Distres Sendromu	88 (%45.8)
Hiperbilirubinemi	67 (%34.8)
Sepsis	33 (%17.1)
Konjenital pnömoni	18 (%9.3)
İntraventricüler hemoraji (İVH)	6 (%3.1)
Nekrotizan enterokolit	0 (%0)

Kliniğimizde takip edilen PEMR olgularında neonatal mortalite hızı, %6.7 olarak

bulunmuştur. PEMR haftalarına göre (28 hafta altı ve üstü), neonatal mortalite hızları tablo 11’de gösterilmektedir. Buna göre, 28 hafta altı ve üstü PEMR olguları karşılaştırıldığında, 28 hafta altı grubun lehine anlamlı oranda yüksek neonatal mortalite oranları izlenmektedir.

Tablo 11: PEMR haftalarına göre, neonatal mortalite hızları

<u>Gebelik haftası</u>	<u>Neonatal ölüm (+)</u>	<u>Neonatal ölüm (-)</u>
	n (%)	n (%)
<28 hafta	11 (%12.3)	78 (%87.6)
≥28 hafta	2 (%1.9)	101 (%98.1)
P değeri	0.000	0.000

Tablo 12’de, latensi süreleri ve gebelik haftaları, kombine olarak, neonatal mortalite ve morbidite oranlarıyla incelenmiştir. 28 hafta altında olup, latensi süresi 48 saat altında olan grupta, neonatal mortalite oranı, diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gebelik haftalarına göre karşılaştırıldığında, ciddi neonatal morbidite, 28 hafta altı grupta anlamlı olarak fazladır ( $p=0.000$ ).

Tablo 12: PEMR’li yenidoğanlarda, ciddi neonatal morbidite ve mortalite oranlarının gebelik haftası ve latensi süreleriyle kombine olarak karşılaştırılması.

	<u>Ciddi neonatal morbidite*</u>		<u>Neonatal mortalite</u>	
<28 hafta Latensi<48 saat	Var: 22	Yok: 5	Var: 6	Yok: 21
<28 hafta Latensi≥48 saat	Var: 48	Yok: 14	Var: 5	Yok: 57
≥28 hafta Latensi<48 saat	Var: 17	Yok: 46	Var: 1	Yok: 62
≥28 hafta Latensi≥48 saat	Var: 13	Yok:27	Var: 1	Yok: 39

\*Ciddi neonatal morbidite: RDS, sepsis, İVH, konjenital pnömoni, YYB gereksinimi.

## TARTIŞMA

PEMR yönetimi, birçok tartışmalı nokta içerir. Bunlar; yönetimde izleme veya aktif yönetim seçenekleri, tokoliz kullanımı, antibiyotik rejimi ve kullanım süresi, antenatal kortikosteroid uygulanması ve zamanı, maternal ve fetal enfeksiyon tanı metodları ve doğum zamanlamasını içerir (73).

2006'da bildirilen Cochrane derlemesinde, preterm doğumlar için rutin tek doz kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (104). Kliniğimizde, 24 hafta ve üstü ve 34 hafta altındaki tüm PEMR olgularına tek doz kortikosteroid uygulanmaktadır.

2014'de yayınlanan Cochrane derlemesine göre, PEMR'de tokolitik kullanımını destekleyecek yeterli data yoktur (111). Bu müdahale, infant açısından anlamlı katkı sağlamazken, maternal koryoamniyonit oranlarını arttırmaktadır (111). Kliniğimizde, PEMR hastalarına tokoliz uygulanmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamız, bu tartışmalı konuyu kapsamamaktadır.

Latensi süresinin artması, prematür bebeklerde morbidite ve mortalite oranlarını iyileştirmektedir. Bununla beraber, koryoamniyonit oranlarında anlamlı artış bildirilmiştir (68). Bizim serimizde de benzer sonuçlar bulunmuştur. Latensi süresinin 48 saatin üzerinde olduğu olgularda, daha kısa latensi sürelerine sahip gebeliklere göre yüksek febril morbidite izlenmiştir. Postpartum kanama, plasenta retansiyonu açısından ise anlamlı fark izlenmemiştir.

PEMR olgularında, gebelik haftası, tek başına, latensi süresinin belirleyicisi olabilmektedir.

Erken gebelik haftalarında latensi daha yüksek izlenirken, terme yaklaştıkça latensi azalacaktır (73). 28-32 haftalık olguların yaklaşık %70'i, 32-36 haftalık olguların ise yaklaşık

%80'i, 48 saat içinde doğurmaktadır. Gebelik haftasından bağımsız olarak, latensi süresi ortalama 8.8 gün olarak bildirilmiştir (68). Bizim çalışmamızda, ortalama latensi süresi  $5.7 \pm 6.2$  gün olarak bulunurken, 28 hafta altı gebeliklerde, daha ileri gebelik yaşına sahip olgulara göre gebelik süresi anlamlı olarak daha fazla uzatılmıştır (tablo 6).

PEMR'de oligohidramniyosa bağlı kordon basısı ve buna bağlı fetal distres nedeniyle primer sezaryen oranları yüksek izlenebilmektedir (78). Bizim serimizde primer sezaryen oranı, %42 olarak bulunmuştur. Fetal distres en sık endikasyon olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda koryoamniyonit sıklığı, %14.5 olarak bulunmuştur. Bu oran, literatürde bildirilen oranla benzerdir (71). Koryoamniyonit gelişecek hastaları öngörmek, erken gebelik haftalarında genellikle tercih edilen, ekspektan yönetim yerine aktif yönetim tercih edilmesini sağlayabilir. Koryoamniyoniti öngörebilecek risk faktörlerini değerlendirdiğimizde, çalışmamızda, 'başvuru anında daha düşük gebelik haftası, ilk lökosit ve CRP değerlerinin yüksek olması, ilk ASI'inin düşük olması ve latensi süresinin uzaması' anlamlı olarak koryoamniyonit ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (tablo 8). Daha düşük gebelik haftalarında, latensi süresinin sonuna kadar beklemek yerine, latensi süresinin kısa tutulmasının koryoamniyonit oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Yine de bu konu ile ilgili, yeterli kuvvette yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

PEMR'li olgularda, perinatal morbidite ve mortalite, gebelik haftalarına göre değişkenlik gösterir. RDS, NEK, İVH, prematüriteyle ortaya çıkan sorunlardır. Bunun yanı sıra, PEMR'den kaynaklanan enfeksiyon da infant için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bizim serimizde, 28 hafta altındaki PERM olgularında, neonatal mortalite ve morbidite, anlamlı olarak fazla bulunmuştur (tablo 11). Latensi süresinin artmasıyla birlikte

koryoamniyonit oranlarının arttığı bildirilmiştir (111). Bizim serimizde de, latensinin uzaması, artan koryoamniyonit oranlarıyla birlikte bulunmuştur (tablo 8). PEMR yönetiminde kritik nokta, artan latensiyle beraber azalan perinatal morbidite ve artan koryoamniyonit oranlarını dengelemektir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, gebelik haftaları ve latensi süreleri kombine edildiğinde, 28 haftanın altında, latensi süresinin 48 saatin altında veya üstünde olması, ciddi neonatal morbiditeyi etkilememektedir (%81-%77). Fakat, <28 hafta olup latensi süresi <48 saat olanlarda, neonatal mortalite oranı, diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (tablo 12).

28 hafta üzerinde, latensi süresi neonatal mortalite üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır. Bununla beraber, ilginç olarak, latensi süresinin 48 saat üzerinde olduğu grupta ciddi neonatal morbidite oranı, aynı hafta grubunda latensi süresinin 48 saat altında olduğu gruba göre anlamlı olarak fazladır. Bunun sebebi, >48 saat latensi olanlarda koryoamniyonit oranının fazla olması ve bu hastalarda neonatal sepsis oranının yüksek olmasıdır.

Sonuç olarak, PEMR, erken doğumun en önemli nedenlerinden biridir ve yönetimi, başta gebelik haftasına göre değişmektedir. PEMR ile ilgili tartışmalı noktaların aydınlatılabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
2. Phupong V, Taneepanichskul S: Prelabour rupture of membranes. *J Paediatr Obstet Gynaecol* 2003, 29:25–32.
3. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130.
4. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278:989.
5. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:83.
6. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta*, Springer-Verlag, New York 1995. p.268.
7. Bryant-Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 1998; 19:1.
8. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*

1998; 338:663.

9. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79:1070.
10. Behzad F, Dickinson MR, Charlton A, Aplin JD. Brief communication: sliding displacement of amnion and chorion following controlled laser wounding suggests a mechanism for short-term sealing of ruptured membranes. *Placenta* 1994; 15:775.
11. Van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J* 1991; 5:2814.
12. Casey ML, MacDonald PC. Interstitial collagen synthesis and processing in human amnion: a property of the mesenchymal cells. *Biol Reprod* 1996; 55:1253.
13. Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, et al. 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.
14. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, et al. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987; 104:611.
15. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, et al. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987; 104:611.
16. Burgeson RE, El Adli FA, Kaitila II, Hollister DW. Fetal membrane collagens: identification of two new collagen alpha chains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73:2579.
17. Burgeson RE, El Adli FA, Kaitila II, Hollister DW. Fetal membrane collagens: identification of two new collagen alpha chains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;

73:2579.

18. Lockwood CJ, Senyei AE, Discche MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669.
19. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991; 138:537.
20. Smith J, Ockleford CD. Laser scanning confocal examination and comparison of nidogen (entactin) with laminin in term human amniochorion. *Placenta* 1994; 15:95.
21. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:728.
22. 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.
23. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Presence of four tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3 and -4) in human fetal membranes. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:395.
24. Riley SC, Leask R, Denison FC, et al. Secretion of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by human fetal membranes, decidua and placenta at parturition. *J Endocrinol* 1999; 162:351.
25. Kjaergaard N, Hein M, Hyttel L, et al. Antibacterial properties of human amnion and chorion in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:224.

26. Stock SJ, Kelly RW, Riley SC, Calder AA. Natural antimicrobial production by the amnion. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:255.e1.
27. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1346.
28. Rosenbloom J, Abrams WR, Mecham R. Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *FASEB J* 1993; 7:1208.
29. Qian RQ, Glanville RW. Alignment of fibrillin molecules in elastic microfibrils is defined by transglutaminase-derived cross-links. *Biochemistry* 1997; 36:15841.
30. Malak TM, Bell SC. Distribution of fibrillin-containing microfibrils and elastin in human fetal membranes: a novel molecular basis for membrane elasticity. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:195.
31. Maddox BK, Sakai LY, Keene DR, Glanville RW. Connective tissue microfibrils. Isolation and characterization of three large pepsin-resistant domains of fibrillin. *J Biol Chem* 1989; 264:21381.
32. Keene DR, Maddox BK, Kuo HJ, et al. Extraction of extendable beaded structures and their identification as fibrillin-containing extracellular matrix microfibrils. *J Histochem Cytochem* 1991; 39:441.
33. Hieber AD, Corcino D, Motosue J, et al. Detection of elastin in the human fetal membranes: proposed molecular basis for elasticity. *Placenta* 1997; 18:301.
34. Al-Zaid NS, Bou-Resli MN, Goldspink G. Bursting pressure and collagen content of

fetal membranes and their relation to premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:227.

35. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestation length and premature rupture. *Obstet Gynecol* 1981; 57:487.
36. Hampson V, Liu D, Billett E, Kirk S. Amniotic membrane collagen content and type distribution in women with preterm premature rupture of the membranes in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1087.
37. 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.
38. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Amniochorion gelatinase-gelatinase inhibitor imbalance in vitro: a possible infectious pathway to rupture. *Obstet Gynecol* 2000; 95:240.
39. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY. Control of peripartal collagenolysis in the human chorion-decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:63.
40. Draper D, McGregor J, Hall J, et al. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1506.
41. Lei H, Vadillo-Ortega F, Paavola LG, Strauss JF 3rd. 92-kDa gelatinase (matrix metalloproteinase-9) is induced in rat amnion immediately prior to parturition. *Biol*

Reprod 1995; 53:339.

42. Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1996; 98:1971.
43. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased concentration of pro-matrix metalloproteinase 9 in term fetal membranes overlying the cervix before labor: implications for membrane remodeling and rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:409.
44. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:375.
45. Runic R, Lockwood CJ, LaChapelle L, et al. Apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:660.
46. Ohyama K, Oka K, Emura A, et al. Suppression of apoptotic cell death progressed in vitro with incubation of the chorion laeve tissues of human fetal membrane by glucocorticoid. *Biol Pharm Bull* 1998; 21:1024.
47. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased incidence of apoptosis in non-labour-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. *Hum Reprod* 1999; 14:2895.
48. Boudreau N, Simpson CJ, Werb Z, Bissell MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science* 1995; 267:891.

49. Maymon E, Romero R, Pacora P, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:94.
50. So T, Ito A, Sato T, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod* 1992; 46:772.
51. Simpson KL, Keelan JA, Mitchell MD. Labour-associated changes in the regulation of production of immunomodulators in human amnion by glucocorticoids, bacterial lipopolysaccharide and pro-inflammatory cytokines. *J Reprod Fertil* 1999; 116:321.
52. Keelan JA, Sato TA, Gupta DK, et al. Prostanoid stimulation of cytokine production in an amnion-derived cell line: evidence of a feed-forward mechanism with implications for term and preterm labor. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7:37.
53. Qin X, Chua PK, Ohira RH, Bryant-Greenwood GD. An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. II. Stromelysin-1 (MMP-3) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1). *Biol Reprod* 1997; 56:812.
54. Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, Bryant-Greenwood GD. Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:50.
55. McParland PC, Taylor DJ, Bell SC. Myofibroblast differentiation in the connective tissues of the amnion and chorion of term human fetal membranes-implications for fetal membrane rupture and labour. *Placenta* 2000; 21:44.
56. Buhimschi IA, Zhao G, Rosenberg VA, et al. Multidimensional proteomics analysis of

amniotic fluid to provide insight into the mechanisms of idiopathic preterm birth.

PLoS One 2008; 3:e2049.

57. 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.

58. 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.

59. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216.

60. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1111.

61. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:209.

62. Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:166.

63. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*

1998; 338:663.

64. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115:935.
65. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol* 1993; 22:495.
66. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* 1998; 9:279.
67. Srinivias SK, Macones GA. Preterm premature rupture of the fetal membranes: current concepts. *Minerva Ginecol* 2005; 57(4):389.
68. 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.
69. 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.
70. Imseis HM, Trout WC, Gabbe SG. The microbiologic effect of digital cervical examination. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:578.
71. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:1051.
72. Johnson JW, Egerman RS, Moorhead J. Cases with ruptured membranes that "reseat".

Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1024.

73. ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2013; 122:918.
74. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:372.e1.
75. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:471.
76. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. Obstet Gynecol 1982; 59:539.
77. Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, et al. Risk factors for abruptio placentae. Am J Epidemiol 1991; 134:965.
78. 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.
79. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? Am J Obstet Gynecol 1995; 172:672.
80. 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.

81. 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.
82. Seeds AE, Hellegers AE. Acid-base determinations in human amniotic fluid throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101:257.
83. Abe, T. The detection of rupture of fetal membranes with the nitrazine indicator. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 39:400.
84. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:715.
85. Reece EA, Chervenak FA, Moya FR et al. Amniotic fluid arborization: effect of blood meconium and pH alterations. *Obstet. Gynecol* 1984; 64:248–38.
86. Tricomi V, Hall JE, Bittor A et al. Arborization test for detection of ruptured fetal membranes. *Obstet. Gynecol* 1966; 27:275–82.
87. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005; 22:317.
88. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634.
89. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:985.

90. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40:651.
91. 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.
92. Doret M, Cartier R, Miribel J, Massardier J, Massoud M, Bordes A, Moret S, Gaucherand P. Premature preterm rupture of the membrane diagnosis in early pregnancy: PAMG-1 and IGFBP-1 detection in amniotic fluid with biochemical tests. *Clin Biochem.* 2013; 46(18):1816-9
93. 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.
94. Darj E, Lyrenäs S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:295.
95. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:622.
96. Gaucherand P, Salle B, Sergeant P, et al. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1

- diamine-oxidase pH. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:536.
97. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med* 2013; 41:233.
  98. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, et al. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992; 80:451.
  99. Clark P, Duff P. Inhibition of neutrophil oxidative burst and phagocytosis by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1301.
  100. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996; 20:401.
  101. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:276.e1.
  102. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD004735.
  103. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9:e1001208.
  104. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004454.

105. 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.
106. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001058.
107. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:620.e1.
108. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
109. Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, et al. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:475.e1.
110. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
111. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD007062.
112. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011;

204:54.e1.

113. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37:339.
114. Hanley ML, Vintzileos AM. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20:418.
115. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1495.
116. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:184.
117. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, et al. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1024.
118. Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:393.e1.
119. Kunze M, Hart JE, Lynch AM, Gibbs RS. Intrapartum management of premature rupture of membranes: effect on cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1247.

120. Klein JM. Neonatal morbidity and mortality secondary to premature rupture of membranes. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):265-281.
121. Beischer NA. Premature rupture of membranes. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1992; 32(1):20-22.
122. Hagskog K, Nisell H, Sarman I, et al. Conservative ambulatory management of prelabor of membranes at term in nulliparous women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1994; 73:765-769.
123. Rydhstrom H, Ingemarsson I. No benefit from conservative management in nulliparous women with premature rupture of membranes at term. A randomized study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1991; 70:543-547.
124. Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E2 for induction labour in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet. Gynecol* 1992; 166(3):836-843.
125. Naef RW 3rd, Allbert JR, Roses EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation: Aggressive versus conservative management. *Am J Obstet. Gynecol* 1998; 178:126-130.
126. Cox SM, Levenko KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 86: 875-879.
127. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberdal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: s.681-690.
128. Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 2002; 184: 459-462.
129. Strand EA, Dougherty Schaab BL, Moore ES. Preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks of gestation: outcomes with expectant

management. *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:172S-3S.

130. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.

