



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

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANILI OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ SÜREÇLERİ VE YENİDOĞAN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Yasemin AYDIN VELİPAŞAOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Cansun DEMİR**

ADANA-2024



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

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANILI OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ SÜREÇLERİ VE YENİDOĞAN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Yasemin AYDIN VELİPAŞAOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Cansun DEMİR**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Özgür ve başarılı bir Türk kadını olmamı sağlayan başta Ulu Önder, Başöğretmen Mustafa Kemal ATATÜRK'e ve cumhuriyetin üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerine,

Hem anabilim dalı başkanımız, hem tez danışmanım olan tüm asistanlık eğitimim sürecinde mentorluğunu ve sevgisini eksik etmeyen saygı değer hocam Prof. Dr. S. Cansun DEMİR'e,

Asistanlık eğitimimde tecrübeleri ve bilgileriyle bizleri donatan, Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, Prof. Dr. Cüneyt EVRÜKE'ye, Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, Doç. Dr. Ganim KHATİP'e, Doç. Dr. Mete SUCU'ya, Doç. Dr. Ayşenur ÇAKIR GÜNGÖR'e,

İcaplarda, nöbetlerde, başımız her sıkıştığında yardıma hazır olan, bizi tecrübeleriyle geleceğimize hazırlayan çok sevgili Jinekolojik Onkoloji ve Perinatoloji yandal araştırma görevlisi uzmanlarımıza,

Bana bir kardeş gibi davranıp bildikleri her şeyi aktaran, en zor anlarda yanımda olan çok kıymetli kıdemli abilerime ve ablalarım, birlikte çalıştığım, iş yükünü paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kol kola vererek işi sırtlandığımız, birbirimize destek olduğumuz hemşire ve tüm bölüm çalışanı arkadaşlarıma,

Meslekteki ilk ekolüm olan canımdan çok sevdiğim ablam Uz. Dr. Nilüfer AYDIN ÖZDEMİR'e,

Maddi manevi tüm imkanlarını bizim geleceğimiz için ortaya koyan, varlığını borçlu olduğum kıymetli annem Hamiyet AYDIN ve babam Osman AYDIN'a,

Tüm iş stresimi sırtlanan, evimdeki huzurun mimarı, en büyük destekçim, hayat arkadaşım Ali VELİPAŞAOĞLU'na ve bu hayatta en sevdiğim halimin anneliğim olduğunu bana gösteren canım oğlum Mahir'ime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fetal Membranlar Fizyolojisi	2
2.1.1. Fetal Membranlar	2
2.2. Amniyotik ve Koryonik Membran	3
2.2.1. Amniyotik Membran.....	3
2.2.2. Koryonik Membran.....	4
2.3. Membranların Gerilme Direnci	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.4.1. Preterm Erken Membran Ruptürü Öyküsü	5
2.4.2. Preterm Doğum Öyküsü ve Servikal Kısıklık	5
2.4.3. Gebelikte Vajinal Kanama	6
2.4.4. Malnütrisyon	6
2.4.5. Sigara İçimi/Madde Kullanımı	6
2.4.6. Genito-Üriner Yol Enfeksiyonları.....	6
2.4.7. Uterus Gerimini Artıran Faktörler	7
2.4.8. Diğer Faktörler	7
2.5. Tanısal Süreçler.....	7
2.5.1. Klinik Prezantasyonlar	7
2.5.2. Fizik Muayene Bulguları.....	8
2.5.3. Tanı Test ve Yöntemleri.....	8
2.5.3.1. Fern Testi.....	8

2.5.3.2. Nitrazin Testi	8
2.5.3.3. İnteraamniyonik Boya Enjeksiyon Testi.....	9
2.5.3.4. PAGM-1 Testi (AmniSure®).....	10
2.5.3.5. IGFBP-1 (Actim PROM®).....	10
2.5.3.6. Fetal Fibronektin.....	10
2.6. Tedavi ve Takip Süreci.....	11
2.6.1. Antimikrobiyal Tedavi.....	12
2.6.2. Kortikosteroid Tedavisi.....	12
2.6.3. Tokoliz Tedavisi.....	13
2.6.4. Nöroprotektif Tedavi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1. Etik Kurul Onamı	16
3.2. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	30
7. KAYNAKLAR.....	32

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. EMR’de gebelik komplikasyonları ve fetal komplikasyonlar	11
Tablo 2. Erken membran rüptürü yönetim şeması.....	13
Tablo 3. Hastaların yaş dağılımı	18
Tablo 4. Hastaların genel özellikleri	18
Tablo 5. EMR haftası, doğum haftası ve latent periyod verileri	18
Tablo 6. EMR haftası, doğum haftası ve latent süre arasındaki korelasyon değerlendirmesi	19
Tablo 7. Gebelik haftasına göre grupların 1. ve 5. dakika APGAR değerlendirme verileri	19
Tablo 8. Doğum haftası ve APGAR skorları arasındaki korelasyon değerleri	21
Tablo 9. Hastaların kullandığı antibiyotik rejimleri ve dağılımı	21
Tablo 10. Doğum öncesi antibiyotik kullanımı latent periyod ile ilişkisi	22
Tablo 11. Doğum öncesi antibiyotik kullanımı ve kültür üremesine göre vaka dağılımı	23
Tablo 12. Üreme olan ve olmayan grupta latent periyod karşılaştırılması	23
Tablo 13. Kültür üremesi mevcut hastalarda doğum haftası dağılımı	24
Tablo 14. Antibiyotik tedavisi alma ve kültür üremesi durumuna göre yeni doğan dağılımları.....	24
Tablo 15. Antibiyotik tedavisi alan grupta kültür üremesi olan ve olmayan hastaların yeni doğanlarının 1. ve 5. Dakika APGAR sonuçları karşılaştırması	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. Amniyon ve koryon fizyolojik yapısı.....	3
Şekil 2. Nitrazin kağıt testi.....	9
Şekil 3. İntraamniyotik boya enjeksiyonu.....	10



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik No

Sayfa No

Grafik 1. Tüm gruplar arasında doğum haftası ve 1. dakika APGAR skoru karşılaştırılması	20
Grafik 2. Tüm gruplar arasında doğum haftası ve 5. dakika APGAR skoru karşılaştırılması	20
Grafik 3. Doğum öncesi antibiyotik tedavisi alan ve almayan grupların latent periyod karşılaştırması.....	22
Grafik 4. Antibiyotik alan grupta üremesi olan ve olmayan hastalarda latent süre karşılaştırması.....	23
Grafik 5. Antibiyotik tedavisi alan grupta üremesi olan ve olmayan grubun APGAR skorları karşılaştırılması.....	25



KISALTMALAR LİSTESİ

BFP	: Biyofizik Profil
BNP	: Beyin Natriüretik Protein
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
EMR	: Erken Membran Rüptürü
Ffn	: Fetal Fibronektin
GBS	: Grup B Streptokok
MMP-1	: Matriks Metallo Preteinaz-1
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NST	: Non Stres Test
EMR	: Erken Membran Rüptürü
PEMR	: Preterm Erken Membran Rüptürü
PROM	: Preterm Rupture Of Membranes
PGE2	: Prostaglandin E2
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
TİMPs	: Matriks Metallopreoteinazların Spesifik Doku İnhibitörleri
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

ÖZET

Erken Membran Ruptürü Tanılı Olguların Klinik Özellikleri, Tedavi Süreçleri ve Yenidoğan Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada 2017-2019 yılları arasında kliniğimize başvuran erken membran rüptürü (EMR) tanısı almış olgular incelendi. Olguların tanı aldıkları gebelik haftalarının, doğum haftalarının bu süreçteki latent periyodlarının, başvuru sırasında alınan vajinal kültür ve idrar kültürü tetkiklerindeki üremelerin ve kullanılan antibiyotik rejimlerinin, yeni doğan APGAR skorları ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Erken Membran Rüptürü (EMR) tanısı almış 2017-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuran, gebeliğin 24/0 ve 37/0 haftaları arasında olan 325 hastanın; yaş, parite, spontan veya yardımcı üreme tekniği ile olmuş gebelik, bebek cinsiyeti gibi demografik verileri ve doğum şekli, doğum haftası, latent periyod, başvuru anında alınan örneklerdeki mikrobiyal üreme, antibiyotik rejimleri, yeni doğan kilo ve APGAR verilerinin birbiri ile ilişkisi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 325 adet gebe ve bu gebelerin 348 adet yeni doğanı dahil edildi. EMR haftası ve doğum haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p<0,001$) mevcutken, EMR haftası ve latent periyod arasında anlamlı ve negatif korelasyon ($p<0,001$) bulundu. Doğum haftası ilerledikçe APGAR skorlarının 1. Ve 5. Dakikalar için anlamlı artmış olduğu görüldü ($p<0,001$). 34/0 ve üzerindeki gebelik haftalarında maternal ve fetal endikasyonlarla hastalara doğum planlandı. Daha küçük haftalarda ise hastalardan idrar kültürü ve vajinal kültür örnekleri alınarak ampirik antibiyoterapileri başlandı. Antibiyoterapi alan grubun latent periyodu anlamlı olarak uzun görüldü ($p<0,001$). Antibiyotik alan 210 gebe arasında ise kültür sonuçlarında anlamlı üreme olan ve uygun antibiyoterapi altında takibini sürdüren gebelerin latent periyodu, kültür sonuçlarında üreme olmayan sadece ampirik tedaviyi tamamlayan hastaların latent periyodlarından anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,001$). Latent periyottaki bu anlamlı uzamanın yeni doğanların APGAR skorlarına etkisine bakıldığında ise anlamlı etki bulunamadı. Fakat iki grup arasındaki değerlendirmede antibiyoterapi alan, üremesi olan ve latent periyodu anlamlı olarak uzun bulunan gruptaki minimum APGAR değerlerinin daha az olduğu görüldü.

Sonuçlar: Erken membran rüptürü, preterm doğum nedenleri arasında büyük bir orana sahiptir. Prematürite ise ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde oranı artış gösteren, maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir faktördür. Neonatal dönemde gebelerin etkin takip ve tedavisinin yeni doğan sonuçlarını olumlu etkilediği görülmektedir. Bu olumlu sonuçlar, gebe ve yeni doğanlara sosyal anlamda katkı sağlamakla birlikte sağlık giderlerinde de ciddi azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte erken membran rüptürü gelişmeden önce önlenilecek nedenlerin tespiti ve ortadan kaldırılması da çok önemli bir basamaktır. Bu çalışmada komplikasyon gelişmiş gebelerin takip ve tedavilerinin yeni doğan sonuçlarına olumlu

etkisi gösterilmiş olsa da bunların geliştirilmesi için randomize ve kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Erken Membran Ruptürü, Antibiyoterapi, APGAR, İdrar kültürü, Vajinal Kültür



ABSTRACT

Evaluation of Clinical Characteristics, Treatment Processes and Neonatal Outcomes of Cases Diagnosed with Premature Rupture of Membranes

Objective: In this study, cases diagnosed with premature rupture of membranes (PROM) admitted to our clinic between 2017 and 2019 were analyzed. We aimed to examine the relationship between the gestational weeks at the time of diagnosis, the latent periods during this period, the growths in vaginal culture and urine culture examinations taken at the time of admission, and the antibiotic regimens used with the newborn APGAR scores.

Materials and Methods: Demographic data such as age, parity, spontaneous or assisted reproductive technique pregnancy, infant gender, mode of delivery, gestational week, latent period, microbial growth in samples taken at the time of admission, antibiotic regimens, newborn weight and APGAR data of 325 patients between 24/0 and 37/0 weeks of gestation who were admitted to Çukurova University Balcalı Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between 2017 and 2019 with a diagnosis of Early Membrane Rupture (PROM) were retrospectively analyzed.

Results: The study included 325 pregnant women and 348 newborns of these pregnant women. There was a significant positive correlation between PROM week and labor week ($p<0.001$), while there was a significant and negative correlation between PROM week and latent period ($p<0.001$). As the gestational week progressed, APGAR scores increased significantly for the 1st and 5th minutes ($p<0.001$). Delivery was planned for patients with maternal and fetal indications at 34/0 and above gestational weeks. At smaller gestational weeks, urine culture and vaginal culture samples were obtained from the patients and empirical antibiotherapy was initiated. The latent period of the group receiving antibiotherapy was significantly longer ($p<0.001$). Among the 210 pregnant women who received antibiotics, the latent period of pregnant women who had significant growth in the culture results and continued their follow-up under appropriate antibiotherapy was found to be significantly longer than the latent periods of patients who did not have growth in the culture results and only completed empirical treatment ($p<0.001$). When the effect of this significant prolongation in the latent period on the APGAR scores of newborns was analyzed, no significant effect was found. However, in the evaluation between the two groups, it was observed that the minimum APGAR values were lower in the group that received antibiotherapy, had growth and had a significantly longer latent period.

Conclusions: Premature rupture of membranes is a major cause of preterm labor. Prematurity is an important factor that causes maternal and fetal mortality and morbidity in developing countries such as Türkiye. Effective follow-up and treatment of pregnant women in the neonatal period has a positive effect on newborn outcomes. These favorable outcomes contribute socially to pregnant women and newborns and lead to a significant reduction in health care costs. However, identification and elimination of preventable causes before the development of premature rupture of

membranes is also a very important step. Although this study demonstrated the positive effect of follow-up and treatment of pregnant women with complications on newborn outcomes, randomized and controlled prospective studies are still needed to improve these results.

Keywords: Premature Rupture of Membranes, Antibiotherapy, APGAR, Urine culture, Vaginal Culture



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Erken membran rüptürü, uterin aktif kontraksiyonların başlamasından önce fetal membranların yırtılması durumudur. Gebelik haftası 37 haftanın altında olduğunda bu durum preterm erken membran rüptürü (PEMR) olarak adlandırılır.¹ Preterm erken membran rüptürü, preterm doğumların yaklaşık 3'te 1'inin nedeni olarak bulunmaktadır.² Preterm doğumlar yanında birçok maternal , fetal ve neonatal riski beraberinde getirmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşımın artışı ile prematüre yeni doğan sıklığında da artış görülmektedir. Bu durum aynı zamanda sosyal ve ekonomik anlamda ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Terimde erken membran rüptürünün nedeni sıklıkla uterin kontraksiyonlarla oluşan mekanik nedenlerdir. Preterm erken membran rüptüründe ise altta yatan birçok sebep olabilir. Erken membran rüptür öyküsü, 2. ve 3. Trimester kanama, servikal kısalık, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı, genital kolonizasyon, düşük sosyo-ekonomik statü, sigara ve madde kullanımı gibi çok sayıda faktör patofizyolojide etkili olabilir.³

2. GENEL BİLGİLER

Membranların yırtılması durumu 37 haftadan önce gerçekleştiğinde, preterm erken membran rüptürü olarak değerlendirilir. Preterm erken membran rüptürü, preterm doğumların en önemli dört nedeninden biridir ve yaklaşık oranı %30 - %35'tir.⁵

Term olgulardaki en sık sebep fizyolojik gerim kuvvetlerine karşı zayıflamış membran direnci olarak görülürken, preterm olgularda çok sayıda faktör etkili olabilir. Önceki gebelikteki erken membran rüptürü öyküsü önemli bir risk faktörü iken düşük sosyo-ekonomik düzey, sigara içiciliği, madde bağımlılığı, düşük vücut kitle indeksi, kısa serviks, 2.ve 3. trimester kanamaları gibi birçok faktör preterm erken membran rüptüründe etiyolojide yer alabilir.⁶

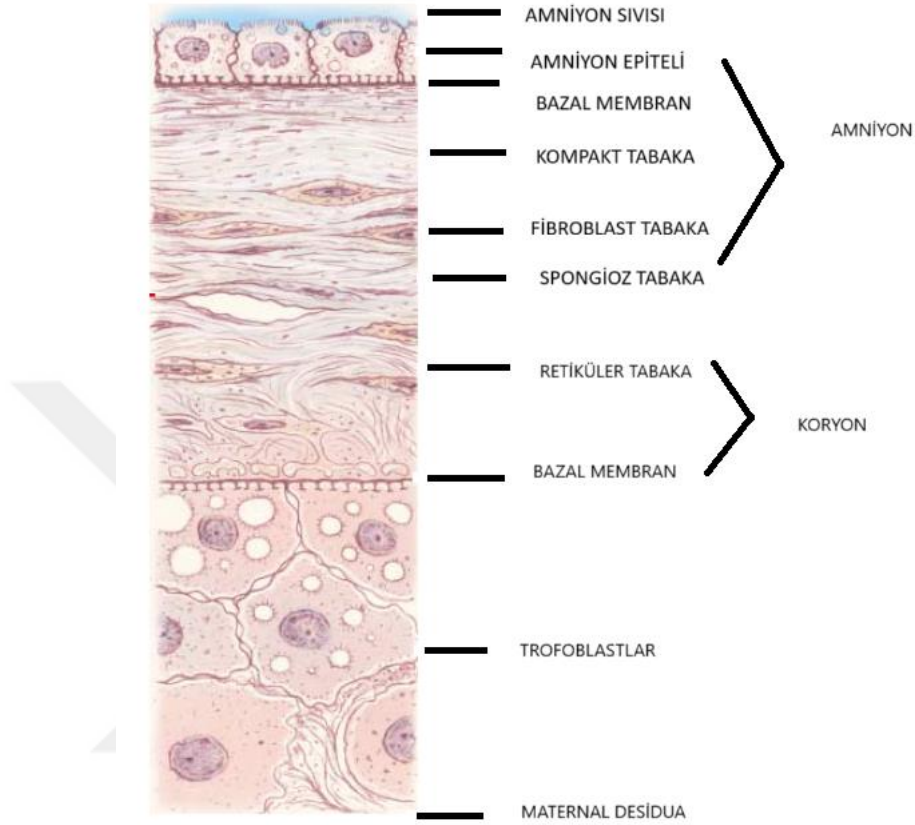
2.1. Fetal Membranlar Fizyolojisi

Termde erken membran rüptüründe sıklıkla fetal zarların ilerleyen gerim kuvvetine karşı direncinin azalması söz konusu iken preterm durumlarda etiyolojide çok farklı sebepler bulunabilir. Bununla birlikte birçok vakada tek ve kesin bir neden ortaya konamamaktadır.

2.1.1. Fetal Membranlar

Desidua gebeliğe özgü, özelleşmiş bir endometrium tabakasıdır. Blastokist implantasyonu sırasında implante olan yüz desidua basalis, kaviteye bakan yüz desidua capsularis ve kavitenin karşı duvarında kalan kısım desidua parietalis olarak adlandırılır. Gestasyonel sac, koryonik kavite olarak da adlandırılır ve hacimce giderek büyür, gebeliğin 14-16. haftası civarında fetüs uterin kaviteyi doldurur ve desidua capsularis ile parietalis birleşerek desidua veraya dönüşür, desidua veranın altında koryon tabakası bulunur. Trofoblast aktivasyonunun artması ve koryonik villusların desidua basalis ile etkileşimi sonucu bu kısımda koryon frondosum oluşurken, karşı tarafta desidua vera ile etkileşimde olan kısım giderek daha avasküler hale gelerek, yoğunlukla fetal mezodermal mezenşim ve sitotrofoblastlardan oluşan koryon leve yapısı haline gelir. İlk trimester sonuna kadar koryon ve iç yüzeyindeki amniyon

tabakası ayrı halde bulunurken ilerleyen aylarda giderek kaynaşır ve amniyokoryon yapısını alır.⁷



Şekil 1. Amniyon ve koryon fizyolojik yapısı
(The New England Journal of Medicine, March 5, 1998)

2.2. Amniyotik ve Koryonik Membran

2.2.1. Amniyotik Membran

Histolojik olarak amniyotik membran incelendiğinde en içte amniyon mayi ile temas halinde olan küboidal yapıda amniyotik epitel görülür. Bu epitel bir bazal membran üzerindedir. Bu bazal membran, kompakt tabaka ile ve devamında fibroblast benzeri mezenşimal hücre tabakası ile devam eder. En dışta yer alan süngerimsi tabaka ise koryonik membran ile komşudur.⁸

Amniyotik epitel fetal ektoderm kaynaklı ve gelişmiş mikrovili yapısı içeren bir epiteldir. Küboidal yapıdaki bu epitel amniyon mayi ile ilişki halinde ve aktif bir yapıdadır. Matriks metallo preteinaz-1 (MMP-1), prostaglandin E2 (PGE2) ve fetal

fibronektin (fFN) salgılar. fFN'in amniyon mezenşiminde etkili olduğu ve kollajenlerin oluşturduğu güçlü bariyerleri yıkan MMP-1'lerin sentezini uyardığı ortaya konmuştur.⁹ Amniyon epitelinin aynı zamanda çeşitli vazoaktif peptitler sentezlediği de ortaya konmuştur. Bunlar endotelin, paratiroid hormon ilişkili protein, beyin natriüretik protein (BNP), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'dur. BNP'nin gebe uterusunda büyüme evresinde sessizliği sağladığı ve mekanik gerimle ilişkili olarak salgısının arttığı gösterilmiştir. Termde CRH artışına bağlı olarak azaldığı ve uterin kontraksiyonlara neden olduğu görülmüştür.¹⁰

Bazal membran yoğunlukla tip 4 ile bunun yanında tip 3 ve 5 kollajen ve elastin, laminin, fibronektin gibi hücrelerden zengin yapıdır.

Bazal membranın devamındaki kompakt tabaka ise gerilme gücü direncini artıran tip 1,3, 5 ve 6 kollajenlerden zengin fibriller bir ağ yapısıdır.

Amniyon epiteli altındaki fibroblast benzeri mezenşim dokusu çeşitli katmanlardan oluşur. Bu mezenşimal hücreler interstisyel (Tip 1,3) kollajenlerin salgılandığı ve gerim gücüne katkı sağlayan yapıdır. Termde 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, kollajen yıkımını artırarak membranların zayıflamasında görev alır.¹¹

Süngerimsi tabaka yoğun miktarda proteoglikanlardan oluşan devamında koryonik membran ile devam eden tabakadır.

2.2.2. Koryonik Membran

Blastokistin invazyonu sırasında trofoblastlar desidua içerisinde ilerlerler ve bunun karşı tarafında da plasental yapı gelişmeye başlar. Desidua içerisinde kalan yapı koryon frondosum olarak adlandırılır ve altındaki trofoblastlarla ilişkisini kaybetmeyen ve desidüadan beslenmeye devam eden bir yapıdır. Endometrial kaviteye bakan kısım gebelik haftası ilerledikçe uterin kavitenin içini doldurur ve giderek avasküler hale gelir. Fetal mezodermal mezenkim ve sitotrofoblastlardan oluşan bir yapıdır. Sitotrofoblastlara bağlanan bu yapı yoğunlukla Tip 4 kollajenden oluşur.¹²

2.3. Membranların Gerilme Direnci

Amniyonun gerim direncini oluşturan temel katman kompakt tabakadır. Bu yapı yoğunlukla interstisyel kollajenler olan Tip 1, 3 ve daha az miktarda Tip 5 ve 6 kollajenden zengindir. Çapraz fibriller yapı mevcuttur. Fibriller ve proteoglikanlar

arasındaki bağların enfektif süreçlerle zayıfladığı ve bunun daha sık serviks üzerindeki membranlarda görüldüğü gösterilmiştir.¹³

Membranların termde gerim direncinin giderek azalması, hücrel apoptoz mekanizmasıyla ilişkili görülebilir. Preterm olgularda ise membranların zayıflaması; matriks metalloproteinazlarla (MMP-1, MMP-2, MMP-9) maruziyetin artışı, matriks metalloproteinazların spesifik doku inhibitörlerin (TIMPs) azalmış düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹⁴ Asendan bakterilerin, kollajenaz ve proteazların etkisi ile fetal membranları zayıflattığı da gösterilmiştir. Ürogenital enfeksiyonlar da benzer mekanizmalarla etiyolojide yer alır.

2.4. Etiyoloji

Etiyolojide maternal, fetal ve uteroplasental birçok faktör yer alabilir. Çoğunlukla vakalarda tek ve kesin bir sebep ortaya koymak mümkün olmamaktadır. Preterm doğum ile etiyolojik faktörler sıklıkla benzerdir.

2.4.1. Preterm Erken Membran Ruptürü Öyküsü

En yüksek risk atfedilen durumlardan biri önceki gebelikteki erken membran ruptürü durumudur. Nedeni net mekanizmalarla ortaya konamamış olsa da retrospektif birçok çalışma tekrarlama riskinin arttığını ortaya koymuştur. Önceki gebelikte EMR ile komplike olmuş gebeliği olan bir hastanın sonraki gebelikteki benzer riski yaklaşık 20 kat artmış bulunmuştur.¹⁵

2.4.2. Preterm Doğum Öyküsü ve Servikal Kısalık

37. gestasyon haftasından önce olan doğumların büyük çoğunluğunu spontan preterm eylem ve preterm erken membran ruptürü vakaları oluşturmakla birlikte, vakalarda net etiyoloji her zaman ortaya konamamakta bu tanımlara giren hasta grubu olabildiğince heterojen olmaktadır. Preterm erken membran ruptüründe önleyici bir tedavi mevcut olmaması nedeniyle preterm doğum öyküsü olan hastalarda, ikinci trimesterde servikal uzunluk ölçümü tedavi imkanı olan durumlar açısından önemli hale gelmiştir.¹⁶

2.4.3. Gebelikte Vajinal Kanama

Yapılan çeşitli çalışmalar, birinci ve ikinci trimester vajinal kanaması olan hastalarda preterm erken membran rüptürünün kontrol gruplarına göre anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Bu hastaların etiyojileri multifaktöriyel olup aralarında servikal kısalık, genital enfeksiyon gibi diğer predispozan faktörler de mevcut olduğundan risk katsayıları değişmekle birlikte etiyojide önemi belirlenmiştir.¹⁷

2.4.4. Malnütrisyon

Vücut kitle indeksinin düşük olması ve gebelik süresince gerekli besin maddelerinin alınamaması fetal gelişmeyi olumsuz etkilemesinin yanı sıra amniyokoryon yapısındaki kollajen fibrillerin sağlam çapraz bağlarının oluşması açısından da çok önemlidir. Özellikle C vitamini ve Bakır elementinin bu çapraz bağların enzimatik sürecinde yolaklarda aktif görev aldığı ortaya konmuştur. Çalışmalarda EMR olgularında bu düzeylerin kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁸

2.4.5. Sigara İçimi/Madde Kullanımı

Gebelik süreci, embriyo oluşum döneminden doğuma kadar, birçok farklı kimyasaldan etkilenime açık bir dönemdir. Çeşitli kimyasalların etkileri araştırılmış ve ortaya konmuş olsa da özellikle yasa dışı olan ve içerik bilgisi net olmayan ürünlerde gebeliği komplike edecek birçok madde bulunabilir. Fetal ve maternal etkilerle gebeliği riskli hale getiren bu ürünler arasında sigara içimi ile erken membran rüptürünün anlamlı ilişkisi ortaya konmuştur.¹⁹

2.4.6. Genito-Üriner Yol Enfeksiyonları

Yapılan çok sayıda çalışma, EMR ile komplike gebeliklerde, komplike olmayanlara göre ürogenital enfeksiyon mevcudiyetinin fazlalığını ortaya koymuştur.²⁰ Cinsel yolla bulaşan trikomonas, gonore, klamidy gibi suşlar, bakteriyel vajinozis varlığı, aerobik vjinit etkenleri ve çeşitli üriner sistem patojenleri yarattıkları etkiyle özellikle servikal kanalın üstünde, fiziksel yakınlığın olduğu alanlarda rüptüre neden olurlar ve koryoamniyonit riskini artırarak maternal ve fetal komplikasyon riskini

artırırlar.²¹ Patojenlerin çoğunun proteaz etki mekanizması ile membranlara etki ettiği, membran yapısındaki matriks metalloproteinazları aktifleştirdiği ve kollajen yapılarını bozduğu, devam eden süreçlerle birlikte uterin kontraksiyonlara da etki ederek doğum sürecini hızlandırdığı ortaya konmuştur.¹²

2.4.7. Uterus Gerimini Artıran Faktörler

Uterusun hacimce normalden fazla büyümesine neden olan polihidroamniyos, çoğul gebelik gibi gerimin kronik arttığı süreçler veya akut karın travması gibi ani gerimin arttığı olaylar da membran rüptürüne neden olabilir. Bu olaylardaki muhtemel etkinin fiziksel stresin fetal membran yapısındaki kollajen yapısını bozması ve bu bozulmanın enzimatik süreçle devam etmesi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.²²

2.4.8. Diğer Faktörler

Maternal metabolizmada etkili çeşitli kollajen doku bozuklukları EMR ile ilişkilendirilmiştir.²³ Gebelikte kullanılan steroid hormonların, hormonal metabolizma etkisi ile uterin kontraksiyonları başlattığı, preterm eylem ve EMR patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Kaviteyi daraltan uterin anomaliler ve daha önce geçirilmiş servikal patolojilerle ilişkili cerrahi işlemlerin de preterm eylem/ prematür membran rüptürü ile ilişkisi ortaya konmuştur.²⁴

2.5. Tamsal Süreçler

2.5.1. Klinik Prezantasyonlar

Hastaların klinik başvuru şekilleri farklı olabilir. Termde sıklıkla vajenden yoğun miktarda ve ani sıvı gelişi tarif edilir. Sıklıkla başvuru süresine kadar ya da sonraki saatlerde uterin kontraksiyonların eşlik ettiği ve travay sürecinin başladığı görülür. Gebelik haftası küçüldükçe başvuru şekilleri değişebilir. Uzun süredir olan vajinal bölgede ıslaklık hissi, ani sıvı gelişi sonrası zaman zaman oluşan sıvı gelişi şikayeti de mevcut olabilir. Yoğun sıvı gelişi şikayeti olan hastalarda eş zamanlı ultrasonda azalmış amniyon sıvı hacmi de izlenebilir.

2.5.2. Fizik Muayene Bulguları

Aniden gelişen veya bir süredir sürekli devam eden vajenden sarı, ya da şeffaf renkte sıvı gelişi şikayeti bulunan hastalarda transabdominal muayenenin yanı sıra muhakkak steril spekulum muayenesi yapılmalıdır. Serviksten aktif su gelişini veya valsalva manevrasıyla su gelişini göstermek klinik tanı koydursa da vajende şüpheli ıslak görünüm, posterior fornikte göllenme tarzında bulguları olan hastalarda fern testi gibi daha geleneksel testler kullanılabileceği gibi , nitrazin testi gibi pH duyarlı testler ya da çeşitli ticari markaların vajinal sıvı örneğinden verdiği sonuçlara muhakkak ihtiyaç vardır. Dijital muayene hastanın klinik başvuru anındaki durumunu belirlemek için yapılabilir. Fakat zorlayıcı ve sık tekrarlayıcı digital muayenelerden travayı tetikleyebileceği veya enfeksiyon riskini artırabileceği ihtimali nedeniyle kaçınılmalıdır.

2.5.3. Tanı Test ve Yöntemleri

Şüpheli anamnez ve klinik bulgular sıklıkla tanı için yeterli olmakla birlikte özellikle PEMR olgularda klinik gidişata etkisi büyük olacağı için daha kesin göstergelere ihtiyaç duyulur ve bu sebeple çeşitli ek testler geliştirilmiştir. Buna rağmen şüpheli kalan olgularda maternal ve fetal prognozu en iyi etkileyecek tanıya ve tedaviye karar verilir.

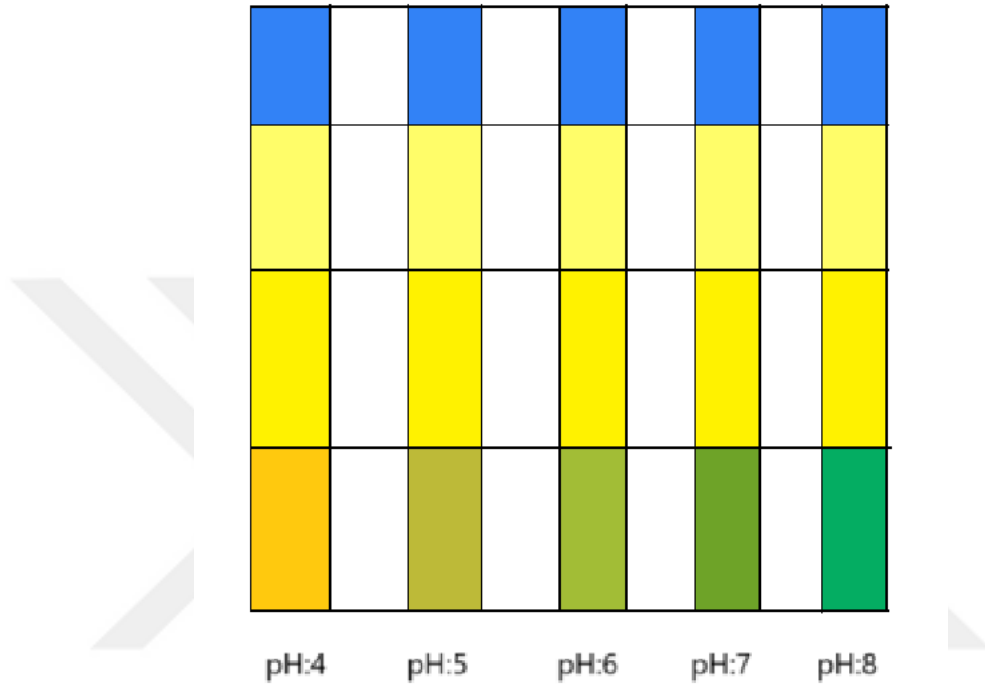
2.5.3.1. Fern Testi

Günümüzde tercih edilmeyen ve doğruluk oranı çok da yüksek olmayan bu test tarihi öneme sahip olup uygulaması kolaydır. Vajinal kanalda göllenen sıvıdan alınan örnek lam üzerinde kurutulur ve mikroskopta incelenir. Amniyon sıvısının içeriği nedeniyle oluşan paterne “Ferning” adı verilir ve normal vajinal mukusun oluşturduğu paternden farklıdır. Yakın süreçteki vajinal ilişki nedeniyle örnekteki semen varlığı, gaita, idrar ya da bulaşı testi etkiler ve duyarlılık ve özgüllüğün düşüklüğü nedeniyle artık tercih edilmemektedir.²⁵

2.5.3.2. Nitrazin Testi

Nitrazin testi pH duyarlı kağıtlara alınan numune ile sonuç veren bir testtir. Amniyon mayi yaklaşık pH'sı 7,1 - 7,3 arası iken vajen pH'sı 3,8 - 4,5 arasındadır.

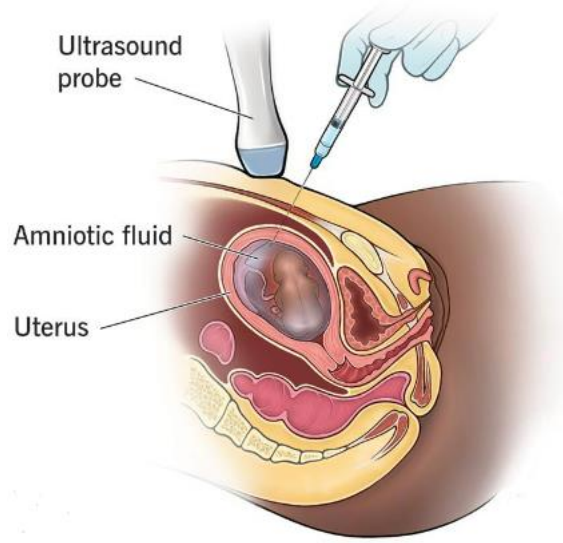
Ortamdaki asitlik bazik aralığa değişmeye başladığında nitrazin emdirilmiş kağıtlardaki renk sarıdan giderek yeşile ve maviye dönüşmektedir. Kan, semen, bakteriyel vajinozdan etkilenebilmektedir. Klinik prezentasyonu belirgin hastalarda tanıyı desteklemekle birlikte şüphede kalınan vakalar için ideal görülmemektedir.²⁶



Şekil 2. Nitrazin kağıt testi

2.5.3.3. İntraamniyonik Boya Enjeksiyon Testi

İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle standart bir yaklaşım değildir. Şüphede kalınan vakalarda kesin tanı sağlaması nedeniyle kullanılabilir. Transabdominal prob eşliğinde indigo karmin boyası intraamniyonik alana verilir ve vajinal sızıntının rengi takip edilir. Plasental ayrılma, enfeksiyon, abort riskleri içerir. Daha hızlı ve invaziv olmayan test arayışları bu nedenle devam etmiştir.²⁷



Şekil 3. İntraamniyotik boya enjeksiyonu

2.5.3.4. PAGM-1 Testi (AmniSure®)

Plasental alfa makroglobulin -1, plasental orijinli bir glikoproteindir. Temel olarak amniyon mayinde yüksek oranda bulunur. Vajinal kanalda ise eser miktarda kabul edilir. Membranların intakt olması durumunda düzeyi çok düşük olacağından test negatif sonuç verir. Test noninvaziv ve uygulanması kolaydır. Örnek çubuğu vajinal kanalda yaklaşık 1 dakika bekletilir daha sonra çözücü numune örneğinde bekletilir. Ardından çözücü sıvıya test kağıtları muamele edilir ve tek çizgi negatif sonuç, çift çizgi pozitif sonuç, belirlenemeyen çizgi ise anlamsız kabul edilir. Yüksek duyarlılık ve özgüllükteki bu test vajindeki semen, kan vb. içeriklerden etkilenmez.²⁸

2.5.3.5. IGFBP-1 (Actim PROM®)

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein - 1' in vajinal sıvıdaki varlığını ortaya koyan bir testtir. Duyarlılık ve özgüllüğü PAGM-1 ile karşılaştırılmasına göre yüksektir. Özellikle akut hadiselerde daha iyi sonuç verir. Servikal açıklığı başlamış ve doğuma yakın hastalarda membranlar intakt olsa da pozitif sonuç verebilmektedir.²⁹

2.5.3.6. Fetal Fibronektin

Vajinal sıvı örneğinde fetal fibronektin bakılması da yapılan çalışmalardan biridir. Fetal fibronektin özellikle koryon ve desidua arasında yer alan bir proteindir. Negatif

prediktif değeri yüksek olan bu test temelde membranların intakt olmasına dair net bilgi vermez. Membranlar intakt haldeyken oluşabilecek desidual ayrışmada da pozitif görülebilir EMR açısından yalancı pozitiflik oranı yüksek görülür.³⁰

2.6. Tedavi ve Takip Süreci

Erken membran rüptürünün geliştiği gestasyonel yaş tedavi ve takip planı açısından en belirleyici özelliktir. Yapılan farklı çalışmalar göstermiştir ki gebelik haftası küçüldükçe hastaların latent periyodları uzamıştır. Bu uzama nadir vakalarda bir haftadan uzun görülmüştür. Sıklıkla membran rüptürü sonrası ilk 24 saat içinde doğum sürecinin başladığı görülmüştür.³¹

Term fetüsler için en büyük risk intrauterin enfeksiyondur ve termde temel yaklaşım doğumdur. Önceki doğumun şekli, maternal ve fetal endikasyonlar göz önüne alınarak doğum şekline karar verilir.

Preterm fetüsler için ise hem maternal hem fetal riskler daha fazla artmış durumdadır. Acil doğumu gerektirecek koryoamniyonit, stabil olmayan maternal vital bulgular, kord prolapsusu gibi durumlar mevcut değilse ekspektan yaklaşım düşünülebilir, amaç fetüsü preterm doğuma olabildiğince hazırlayacak ve maternal riskleri azaltacak tedavi planını uygulamaktır.

Çoğu klinik, hastaları yataklı servislerde takip ederken ekspektan yaklaşımda ayakta takip planı yapılan bazı çalışmalar da mevcuttur fakat kord prolapsusu, ablasyo plasenta gibi acil durumlar açısından bu durum risklidir ve daha güvenli olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.³¹

Tablo 1. EMR’de gebelik komplikasyonları ve fetal komplikasyonlar

Gebelik komplikasyonları	Fetal komplikasyonlar
Plasenta dekolmanı	Prematürite
Umblikal kord prolapsusu	Bronkopulmoner displazi
Umblikal kord kompresyonu	Sepsis
Koryoamniyonit	Nekrotizan enterokolit
Postpartum endometrit	Pulmoner hipertansiyon
Acil sezaryen ihtiyacı	İntraventriküler hemoraji
Koagulopati	Periventriküler lökomalazi
	Prematürite retinopatisi

2.6.1. Antimikrobiyal Tedavi

Termde ya da öncesinde en sık ve korkulan komplikasyonlardan biri intrauterin enfeksiyon durumudur. Bu nedenle membran rüptürü geliştiği dönem term dahi olsa ve bekleme tedavisi planlanmasa dahi olası bir intrauterin enfeksiyon ve Grup B Streptokok (GBS) tedavisi planlanır.

Bekleme tedavisi planlanan hastalarda da maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilen bu durum için muhakkak tedavi planlanır.

Membran rüptürü sonrası verilen antimikrobiyallerin ortaya konmuş 3 kesin olumlu sonucu mevcuttur. Bunlar;

1. Daha az kadında koryoamniyonit gelişmiştir,
2. Daha az yeni doğanda sepsis gelişmiştir,
3. Daha fazla hastanın latent süresi 7 günden fazla saptanmıştır.

Bunlara rağmen yeni doğanların uzun dönem sonuçlarında anlamlı fark saptanmamıştır.³²

Çeşitli tedavi rejimleri denenmiştir. Bunlardan biri 48 saatlik, 6 saat arayla intravenöz (i.v.) ampisilin ve eritromisin, devam eden 5 gün boyunca, 8 saat arayla oral amoksisilin ve eritromisin rejimidir. Bu tedaviyi alan hastaların yeni doğanlarında daha az respiratuar distress sendromu (RDS) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişmiştir. Latent periyod ise tedavi almayanlara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur.³³

Ampisilin veya ampisilin-sulbaktam içerikli tedavi seçenekleri 3 gün ve 7 gün olacak şekilde denenmiş ve sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır.³⁴

Eritromisin yerine azitromisin kullanılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir.

Amoksisilin-klavunat rejimi ise bir miktar NEK sıklığını artırması nedeniyle önerilmemektedir.³⁵

2.6.2. Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal kortikosteroid tedavisi membran rüptürü olan hastalarda 24. ve 34. gestasyonel haftalar arasında önerilir.¹ Prematür doğuma karşılık fetal akciğer maturasyonunu desteklemek için kullanılan bu tedavi ile ilgili 34. ve 37. Haftalar arasında tek doz kurtarma tedavisi ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur.³⁶

Önerilen tedavi dozları 12 mg betametazon intramusküler olarak 24 saat arayla tek doz şeklinde veya 6 mg deksametazon intramusküler olarak 24 saat arayla 2 doz şeklindedir.

2.6.3. Tokoliz Tedavisi

Tokoliz koryoamniyonit, kord prolapsusu, fetal güven vermeyen durum sürecinde kontraendikedir. Her ne kadar membran rüptüründe doğum haftasının ilerlemesinin olumlu etkileri gösterilmiş olsa da uzayan latent periyodlarda enfeksiyona bağlı maternal ve fetal riskler artış gösterir. Tokoliz sınırlı olgularda antenatal steroid ve nöroprotektif magnezyum sülfat dozlarını tamamlamak için kullanılabilir.³⁷ Beta adrenerjik agonistler, magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokerleri ve indometazin tokoliz için kullanılabilecek ajanlardandır.

2.6.4. Nöroprotektif Tedavi

24. ve 32. gestasyonel haftalar arasında erken doğum öngörülen vakalarda antenatal magnezyum sülfat tedavisi verilebilir. Yapılan çok sayıda çalışma preterm eylem içerisindeki magnezyum sülfat tedavisi alan gebelerin yeni doğanlarının serebral palsy gelişme riskinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Gebelik haftası azaldıkça magnezyum sülfat tedavisi alan fetüslerin, yeni doğan döneminde tedaviden olumlu sonuç alma durumunun iyileştiği görülmüştür.³⁸ Yükleme ve idame dozları için çeşitli protokoller kullanılmaktadır.

Tablo 2. Erken membran rüptürü yönetim şeması (1, 39, 40)

37/0 ve daha büyük gebelik haftası	• Doğum • GBS profilaksisi (endike ise) • İntraamniyonik enfeksiyon tedavisi
34/0 ve 36/6 gebelik haftası	• Ekspektan yaklaşım ya da doğum • Neonatal ekibe konsültasyon • Antenatal kortikosteroid düşün: Daha önce kortikosteroid almamışsa Koryoamniyonit bulgusu yoksa Doğuma 24 saatten fazla, 7 günden az varsa • Doğum kararı varsa ve endikasyonu varsa GBS profilaksisi • Ekspektan yaklaşım varsa GBS taraması yapılması • İntraamniyonik enfeksiyon varsa tedavisi ve doğum

Tablo 2'nin devamı

24/0 ve 33/6 gebelik haftası	• Ekspektan yaklaşım (kontraendikasyon yok ise) • Neonatal ve perinatal ekibe konsültasyon • Antenatal kortikosteroid doz tamamlanması (kurtarma dozu için net kanıt yok) • GBS taraması, doğum kararı varsa endike ise profilaksisi • Latent süreyi uzatıcı antimikrobiyal tedavi • Nöroprotektif etki için 32/0 gebelik haftasından küçük olanlara magnezyum sülfat tedavisi • İntraamniyonik enfeksiyon varsa tedavisi ve doğum
---------------------------------	--

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Erken Membran Rüptürü (EMR) tanısı almış gebelerin maternal ve neonatal sonuçlarına dair inceleme yapılması amacı ile 2017-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuran ve EMR tanısı almış, gebeliğin 24/0 ve 37/0 haftaları arasında olan 325 hastanın; yaş, parite, spontan veya yardımcı üreme tekniği ile olmuş gebelik, bebek cinsiyeti gibi demografik verileri ve bunun yanı sıra doğum şekli, doğum haftası, latent periyod, başvuru anında alınan örneklerdeki mikrobiyal üreme, antibiyotik rejimleri, yeni doğan kilo ve APGAR verilerinin birbiri ile ilişkisi retrospektif olarak incelendi. EMR gelişen gebelik haftasının sonuçlar üzerine etkisini daha net değerlendirmek amacıyla gebelik haftalarına göre vakalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1: 24/0-27/6 (n:30); Grup 2: 28/0-31/6 gebelik haftası (n:55); Grup 3: 32/0-33/6 gebelik haftası (n:68); Grup 4: 34/0- 36/6 gebelik haftası (n:195) olarak belirlendi. Yaşam sınırı üzerindeki (>500gr) fetüsleri bulunan vajinal akıntı tarifleyen hastaların spekulum muayeneleri ile pH metre analizi değerlendirilmiş olup, bazik pH görülen hastalarda amniyon sıvı gelişi pozitif olarak değerlendirilmiş olup, hastaların gebelik haftaları >33/6 olması durumunda hastalara ge  rilmiş sezaryen operasyonu varlığı, prezentasyon anomalisi ve diğer sezaryen endikasyonları varlığında sezaryen ile doğum, vajinal doğum kontraendikasyonları içermeyen hastalara ise indüksiyon ile vajinal doğum için planlama yapıldı. Daha köşk gebelik haftasında olup takibe alınan gebelerde; 24/0-32/0 arası gebelik haftası olanlarda ayrıca nöroprotektif etki için MgSO₄ uygulaması ve 24/0-34/0 arası gebelik haftası olanlarda fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amaçlı kortikosteroid uygulaması yapıldı. Bunun dışında hastaların koryoamniyonit açısından değerlendirmeleri yapıldı ve yaşamsal bulguları sürekli takip altına alındı. Non Stres Test (NST) ve Biyofizik Profil (BFP) ile fetüsler takip edildi. Hastaların tanıları ve doğum zamanı arasında geçen süre, doğum zamanı, antibiyotik rejimleri, yeni doğan APGAR ve kilo değerlendirmeleri retrospektif olarak incelendi.

3.1. Etik Kurul Onamı

Çalışma protokolü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03 Kasım 2023 tarihli toplantısında alınan 2023/40 no'lu kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanmaması durumunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, kliniğimize başvuran ve erken membran rüptürü tanısı konan 325 hastanın ve 348 yeni doğanın verileri incelendi.

Çalışmaya gebeliğin 24/0 haftası ile 37/0 haftası arasında olan gebeler dahil edildi. 24/0 hafta ve üzerinde gebeliği bulunan, vajinal akıntı, su gelişi vb. şikayetler ile başvuran hastaların spekulum muayenesi ve pH metre ile bakılan membran rüptürü değerlendirmesi sonrası membran rüptürü olarak kabul edilenler yataklı serviste takibe alındı. Gebelik haftası 34/0 ve üzerinde olan hastalar için önceki doğum öyküleri ve mevcut gebeliğin durumu değerlendirilerek, fetal ve maternal endikasyonlar göz önünde bulundurularak sezaryen veya indüksiyon ile doğum tercih edildi. 34/0 haftanın altındaki gebeliklerde hastalardan steril şartlara uygun idrar kültürü örneği ve vajinal kültür örneği alındı. Enfektif sürecin değerlendirilmesi için hastalardan tam kan sayımı, C Reaktif Protein, Sedimentasyon ve Prokalsitonin tetkikleri alındı ve belirli aralıklarla takibe devam edildi. Antibiyoterapi rejimleri başlandı. İlerleyen günlerde kültür sonuçlarına ve bu kültürlerdeki patojen üreme durumlarına göre antibiyotik rejimleri tekrar değerlendirildi. 24/0 ve 34/0 haftalar arasındaki gebeliklerde fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amaçlı betametazon tedavisi uygulandı. 24/0- 32/0 haftalar arasındaki gebeliklerde nöroprotektif etki amacıyla hastalara MgSO₄ tedavisi uygulandı. Non Stres Test (NST) ve Biyofizik Profil (BFP) ile fetüslerin iyilik hali değerlendirmesi yapıldı. Gebelerin ateş, solunum, nabız ve tansiyon değerleri gözlem altına alındı. Antibiyoterapileri tamamlanan, laboratuvar bulguları ve sistemik fizik muayenesi stabil halde olan hastalar, fetal iyilik hali teyit edildikten sonra yakın poliklinik takibi ile 34/0 haftaya kadar takip edildi. 34/0 haftada tekrar değerlendirilen gebelerde doğum planlandı. Gebelerde travayın başlaması durumunda tokoliz uygulanmadı. Tüm doğumlara pediatri yeni doğan biriminden doktorlar eşlik etti ve fetüslerin APGAR değerlendirmeleri pediatri doktorlarınca tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen 325 gebenin özellikleri değerlendirildi ve tablolarda belirtildi. Yaş dağılımına bakıldığında ortalama yaş $28,96 \pm 6,556$ olarak görüldü (Tablo 3). Hastaların 90 tanesi (%27,7) primigravida, 235 tanesi (%72,3) multigravida olarak görüldü. Gebelerin 311 tanesi (%95,7) spontan elde edilmiş gebelik ve 14 tanesi (%4,3) yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile oluşmuş gebelikti. Gebeliklerin 302 tanesi

(%92,9) tekil, 23 tanesi (%7,1) çoğul gebelikti. Yeni doğanların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 184 (%52,9) kız bebek, 164 (%47,1) erkek bebek değerlendirildi. Hastaların doğum şekilleri değerlendirildiğinde 116 hasta (%35,7) vajinal yoldan doğum yaparken 209 hastanın (%64,3) sezaryen ile doğum yaptığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 3. Hastaların yaş dağılımı

Hasta Sayısı	325
Ortalama $\pm$ SS	28,96 $\pm$ 6,556
Medyan (Q1-Q3)	29,0 (17-48)

Tablo 4. Hastaların genel özellikleri

	n	%
Primigravida	90	27,7
Multigravida	235	72,3
Spontan gebelik	311	95,7
YÜT	14	4,3
Tekil gebelik	302	92,9
Çoğul gebelik	23	7,1
Kız bebek	184	52,9
Erkek bebek	164	47,1
Vajinal yoldan doğum	116	35,7
Sezaryen ile doğum	209	64,3

Hastaların verileri incelendiğinde ortalama EMR haftası 31,8 $\pm$ 3,63 hafta, doğum haftası 32,8 $\pm$ 3,00 hafta, latent periyod 7,4 $\pm$ 11,23 gün olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. EMR haftası, doğum haftası ve latent periyod verileri

	EMR Haftası	Doğum Haftası	Latent Periyod (Gün)
Ortalama $\pm$ SS	31,80 $\pm$ 3,63	32,85 $\pm$ 3,00	7,41 $\pm$ 11,23
Medyan (Q1-Q3)	33,00 (19-36)	34,00 (24-37)	2,00 (1-61)

Hastaların EMR haftaları, doğum haftaları ve latent periyodları arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda EMR haftası ve doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif güçlü korelasyon bulundu ($r=0,88$, $p<0,001$). EMR haftası ve latent periyod arasında ise istatistiksel olarak anlamlı orta güçte negatif korelasyon bulundu ($r= - 0,55$, $p<0,001$). EMR haftası ilerledikçe doğum haftasının da ilerlediği fakat latent periyodun giderek kısaldığı sonucuna ulaşıldı (Tablo 6).

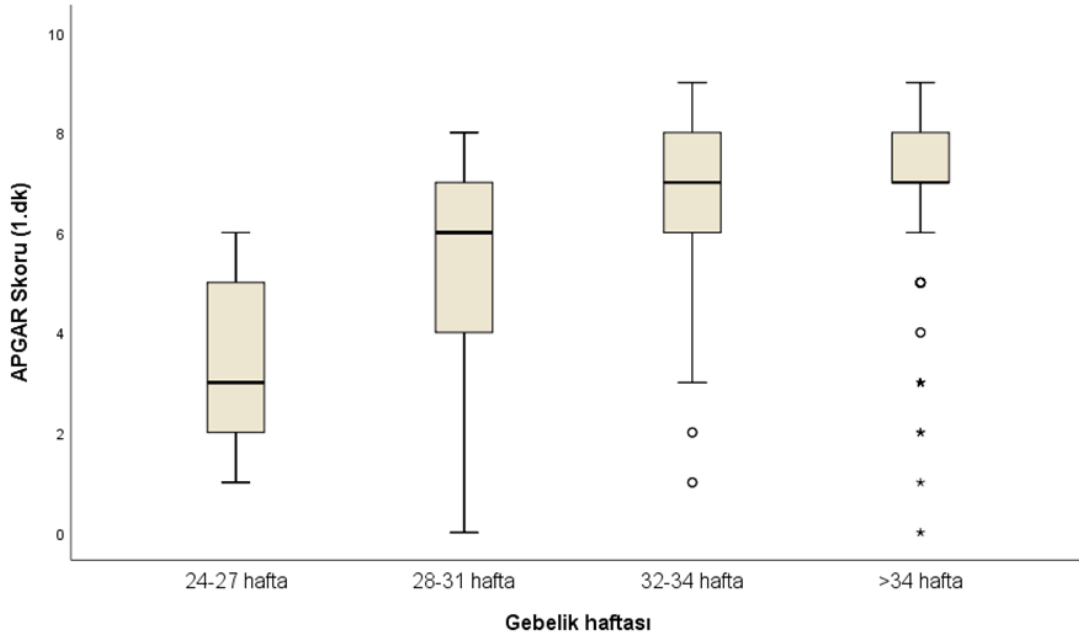
Tablo 6. EMR haftası, doğum haftası ve latent süre arasındaki korelasyon değerlendirmesi

	EMR haftası	Doğum haftası	Latent periyod (gün)
EMR haftası	-	0,881*	-0,552*
Doğum haftası		-	-0.107
Latent periyod (gün)			-
*p<0,001			

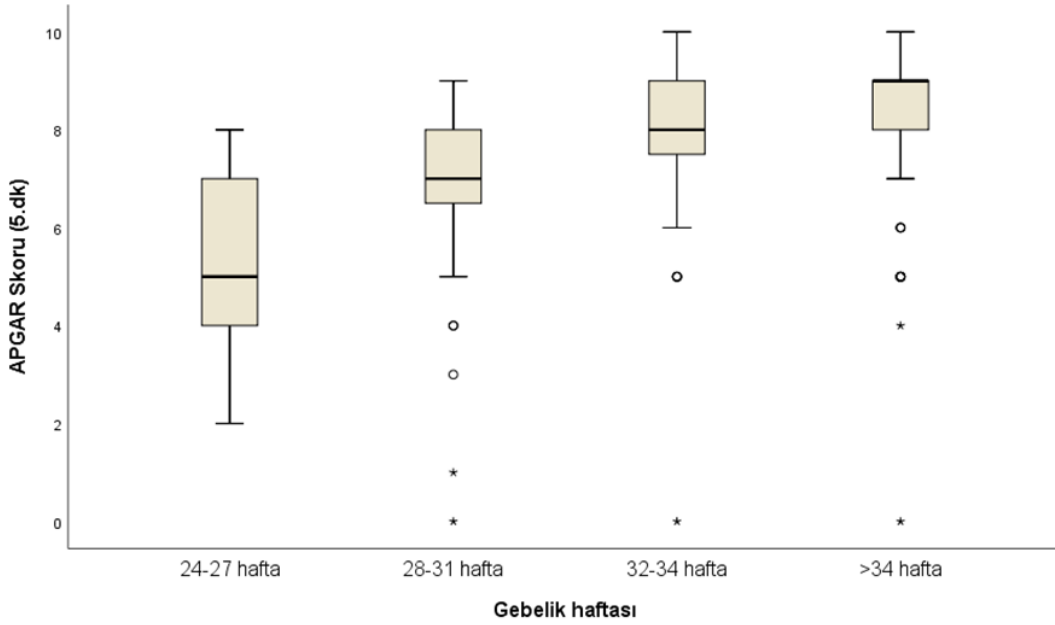
Çoğul gebeliklerin de dahil olduğu bu çalışmada 348 yeni doğanın sonuçları incelendi. Doğum haftasına göre yeni doğanlar 4 gruba ayrıldı. 24/0- 27/6 haftalar arasında doğan 30 yeni doğan, 28/0- 31/6 haftalar arasında doğan 55 yeni doğan, 32/0- 33/6 haftalar arasında doğan 68 yeni doğan, 34/0- 37/0 gebelik haftasında doğan 195 yeni doğan değerlendirmeye alındı. 24/0- 27/6 haftalar arasında doğan bebeklerin 1. Dakika APGAR skor medyan değeri 3, 5. Dakika APGAR skor medyan değeri 5 bulundu. 28/0- 31/6 haftalar arasında doğan bebeklerin 1. Dakika APGAR skor medyan değeri 6 ve 5. Dakika APGAR skor medyan değeri 7 bulundu. 32/0- 33/6 haftalar arasında doğan bebeklerin 1. Dakika APGAR skor medyan değeri 7 ve 5. Dakika APGAR skor medyan değeri 8 bulundu. 34/0 – 37/0 haftalar arasında doğan bebeklerin 1. Dakika APGAR skor medyan değeri 7 ve 5. Dakika APGAR skor medyan değeri 9 bulundu. Tüm gruplar arasında gebelik haftası ilerledikçe APGAR skorlarının istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p<0,001$). Gruplara dair veriler tabloda gösterildi (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelik haftasına göre grupların 1. ve 5. dakika APGAR değerlendirme verileri

		APGAR 1. DAKİKA	APGAR 5. DAKİKA
	n	30	30
24/0-27/6 hafta	Ortalama $\pm$ SS	3,20 $\pm$ 1,60	5,27 $\pm$ 1,66
	Medyan (Q1-Q3)	3 (1-6)	5 (2-8)
	n	55	55
28/0-31/6 hafta	Ortalama $\pm$ SS	5,13 $\pm$ 2,16	6,93 $\pm$ 1,96
	Medyan (Q1-Q3)	6 (0-8)	7 (0-9)
	n	68	68
32/0-33/6 hafta	Ortalama $\pm$ SS	6,46 $\pm$ 1,78	7,88 $\pm$ 1,54
	Medyan (Q1-Q3)	7 (1-9)	8 (0-10)
	n	195	195
34/0-37/0 hafta	Ortalama $\pm$ SS	7,13 $\pm$ 1,66	8,42 $\pm$ 1,38
	Medyan (Q1-Q3)	7 (0-9)	9 (0-10)
	p	<0,001	<0,001



Grafik 1. Tüm gruplar arasında doğum haftası ve 1. dakika APGAR skoru karşılaştırılması



Grafik 2. Tüm gruplar arasında doğum haftası ve 5. dakika APGAR skoru karşılaştırılması

Doğum haftası ve APGAR skorları arasında yapılan değerlendirmede doğum haftası ile 1. Dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif

korelasyon ve 5. Dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo.8).

Tablo 8. Doğum haftası ve APGAR skorları arasındaki korelasyon değerleri

	Korelasyon katsayısı
1. Dakika APGAR Skoru	0,512*
5. Dakika APGAR Skoru	0,495*
* $p<0,001$	

Hastaların 115 tanesine (%35,4) doğum öncesi herhangi bir antibiyotik tedavisi uygulanmamıştı. 210 tanesi (%64,6) ise takipleri sırasında farklı antibiyoterapiler alan hastalardan oluşmaktaydı. 210 adet antibiyoterapi olan hastaların 173 tanesi (%82,4) ampisilin + spiramisin, 20 tanesi (%9,5) ampisilin, 4 tanesi (%1,9) sefalosporin, 1 tanesi (%0,5) piperasilin/tazobaktam, 1 tanesi (%0,5) clindamisin + gentamisin, 5 tanesi (%2,4) ampisilin + spiramisin tedavisi sonrası sefalosporin, 2 tanesi (%1) ampisilin + spiramisin tedavisi sonrası meropenem , 2 tanesi (%1) ampisilin + spiramisin tedavisi sonrası ampisilin/sulbaktam , 2 tanesi (%1) ampisilin + spiramisin tedavisi sonrası ertapenem tedavisi almıştı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların kullandığı antibiyotik rejimleri ve dağılımı

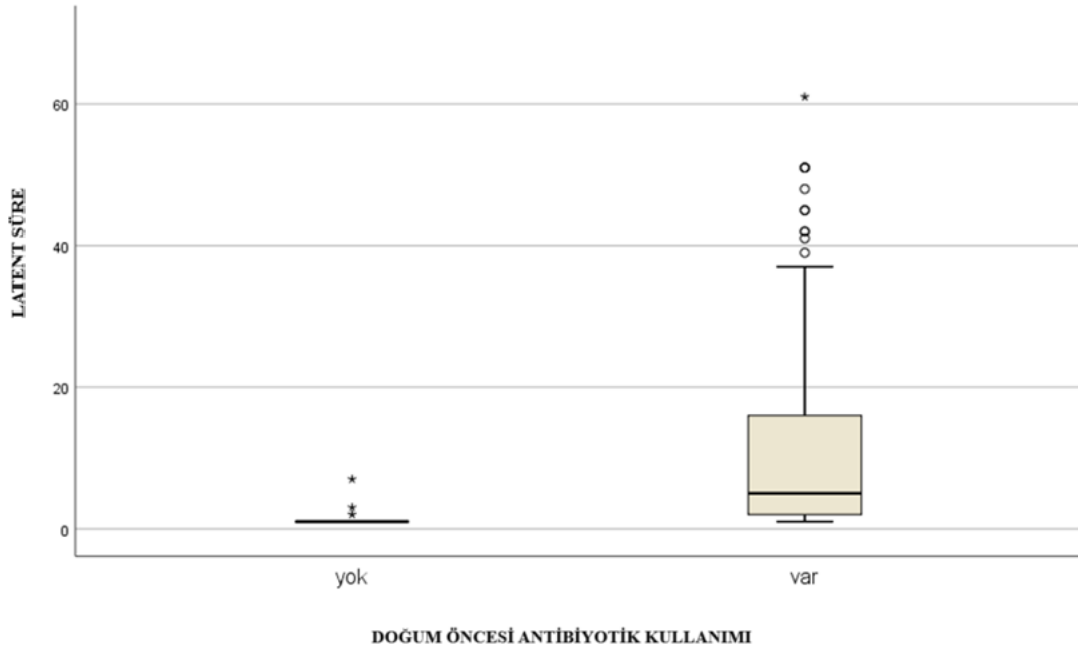
	n	%
Ampisilin + Spiramisin	173	82,4
Ampisilin	20	9,5
Ampisilin + Spiramisin / Sefalosporin	5	2,4
Sefalosporin	4	1,9
Ampisilin + Spiramisin / Ampisilin + Sulbaktam	2	1
Ampisilin+ Spiramisin / Ertapenem	2	1
Ampisilin + Spiramisin / Meropenem	2	1
Piperasilin + Tazobaktam	1	0,5
Clindamisin + Gentamisin	1	0,5

325 adet hastanın 286 tanesinde (%88) idrar kültürü alınmamış ya da idrar kültüründe üreme saptanmamıştı. 39 tanesinde (%12) idrar kültüründe anlamlı üreme mevcuttu. 325 hastanın 266 tanesinde (%81,8) vajinal kültür alınmamış ya da vajinal kültürde üreme saptanmamıştı. 59 tanesinde (%18,2) vajinal kültürde anlamlı üreme saptanmıştı. Anlamlı üreme olarak kabul edilenler, verilen örneklerde ampirik tedavinin uygun olduğu veya farklı bir antibiyotik grubu kullanılması gereken hastalardı.

Doğum öncesi antibiyotik alan 210 tane ve almayan 115 tane gebe karşılaştırıldığında, doğum öncesi antibiyotik alan grubun latent periyod medyan değeri 5 gün olarak bulundu. Doğum öncesi antibiyotik almayan grupta ise latent periyod medyan değeri 1 gün olarak bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında ise antibiyotik alan grupta latent periyodun anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Doğum öncesi antibiyotik kullanımı latent periyod ile ilişkisi

Doğum öncesi antibiyotik kullanımı	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Q1-Q3)	p
Var	210 (64,6)	10,88 $\pm$ 12,69	5 (1-61)	<0,001
Yok	115 (35,4)	1,08 $\pm$ 0,59	1 (1-7)	



Grafik 3. Doğum öncesi antibiyotik tedavisi alan ve almayan grupların latent periyod karşılaştırması

Doğum öncesi antibiyotik alan 210 gebenin 28 tanesinde idrar kültüründe anlamlı üreme, 47 tanesinde vajinal kültürde anlamlı üreme ve 11 tanesinde hem idrar hem de vajinal kültürde anlamlı üreme saptandı. Doğum öncesi antibiyotik almayan grupta ise 115 hastadan yalnızca birinde vajinal kültürde anlamlı üreme saptandı, hiçbir hastada idrar kültüründe üreme saptanmadı (Tablo 11).

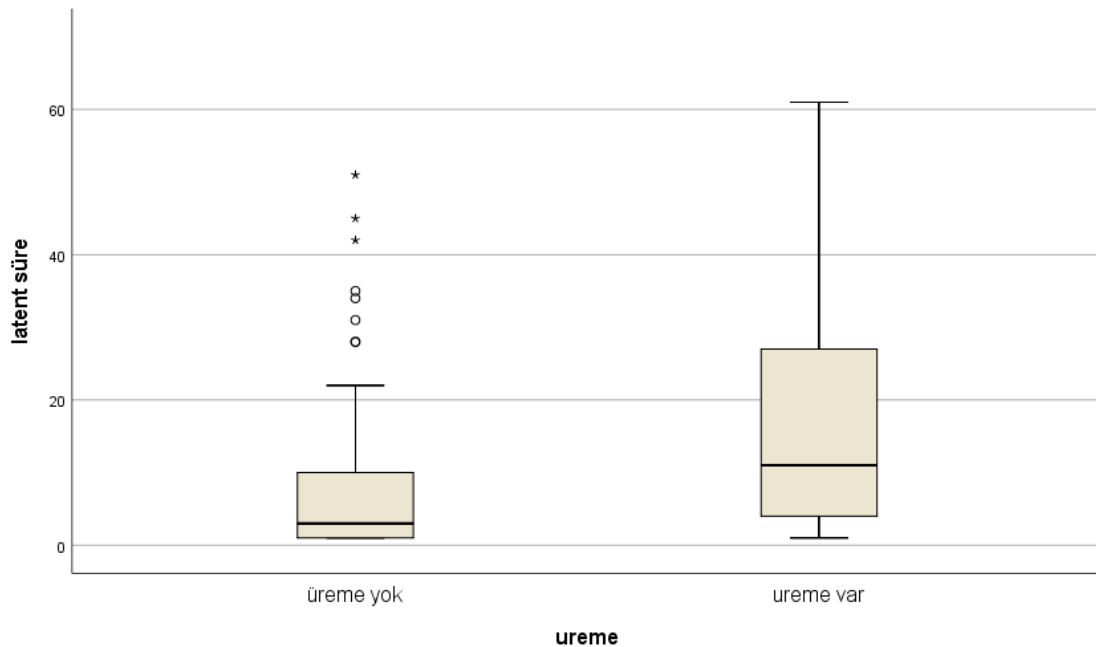
Tablo 11. Doğum öncesi antibiyotik kullanımı ve kültür üremesine göre vaka dağılımı

	Doğum öncesi antibiyotik kullanımı	
	Var n(%)	Yok n(%)
Vajinal kültür üremesi var	47 (22,4)	1 (0,9)
İdrar kültür üremesi var	28 (13,4)	0 (0)
Vajinal ve idrar kültür üremesi var	11 (5,2)	0 (0)
Üreme yok	124 (59,0)	114 (99,1)
Total	210(100)	115 (100)

İdrar veya vajinal kültüründe anlamlı üreme olan ve üreyen patojen mikroorganizmalara karşı efektif tedavi alan hastaların latent periyod medyan süresi 11 gün olarak bulundu. Ampirik tedavi başlanan, idrar veya vajinal kültüründe üreme saptanmayan ve sadece ampirik tedavisini tamamlayan hastaların latent periyodu 3 gün olarak bulundu. İki grubun latent periyodları karşılaştırıldığında anlamlı üremesi olan ve etkin tedavi alan hastaların latent periyodlarının anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Üreme olan ve olmayan grupta latent periyod karşılaştırılması

	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Q1-Q3)	p
Üreme yok	124 (59)	7,40 $\pm$ 9,74	3 (1-51)	<0,001
Üreme var	86 (41)	15,88 $\pm$ 14,70	11 (1-61)	
Total	210 (100)	10,88 $\pm$ 12,69	5 (1-61)	

**Grafik 4. Antibiyotik alan grupta üremesi olan ve olmayan hastalarda latent süre karşılaştırması**

İdrar kültürü veya vajinal kültüründe anlamlı üremesi olan hastaların doğum haftası dağılımına bakıldığında 24/0-27/6 hafta arasında 17 hasta (%19,8), 28/0-31/6 hafta arasında 17 hasta (%19,8), 32/0-33/6 hafta arasında 21 hasta (%24,4), 34/0-36/6 hafta arasında 31 hasta (%36) mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Kültür üremesi mevcut hastalarda doğum haftası dağılımı

Doğum haftası	n	%
24/0-27/6	17	19,8
28/0-31/6	17	19,8
32/0-33/6	21	24,4
34/0-36/6	31	36,0
Toplam	86	100,0

Yeni doğan dağılımına bakıldığında ise doğum öncesi antibiyotik tedavisi almayan ve kültürlerinde de üreme olmayan 123 (%35,4), doğum öncesi antibiyotik alan ve kültürlerde üreme olan 94 (%27), doğum öncesi antibiyotik alan fakat kültürlerde üremesi olmayan 131 (%37,6) yeni doğan değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 14. Antibiyotik tedavisi alma ve kültür üremesi durumuna göre yeni doğan dağılımları

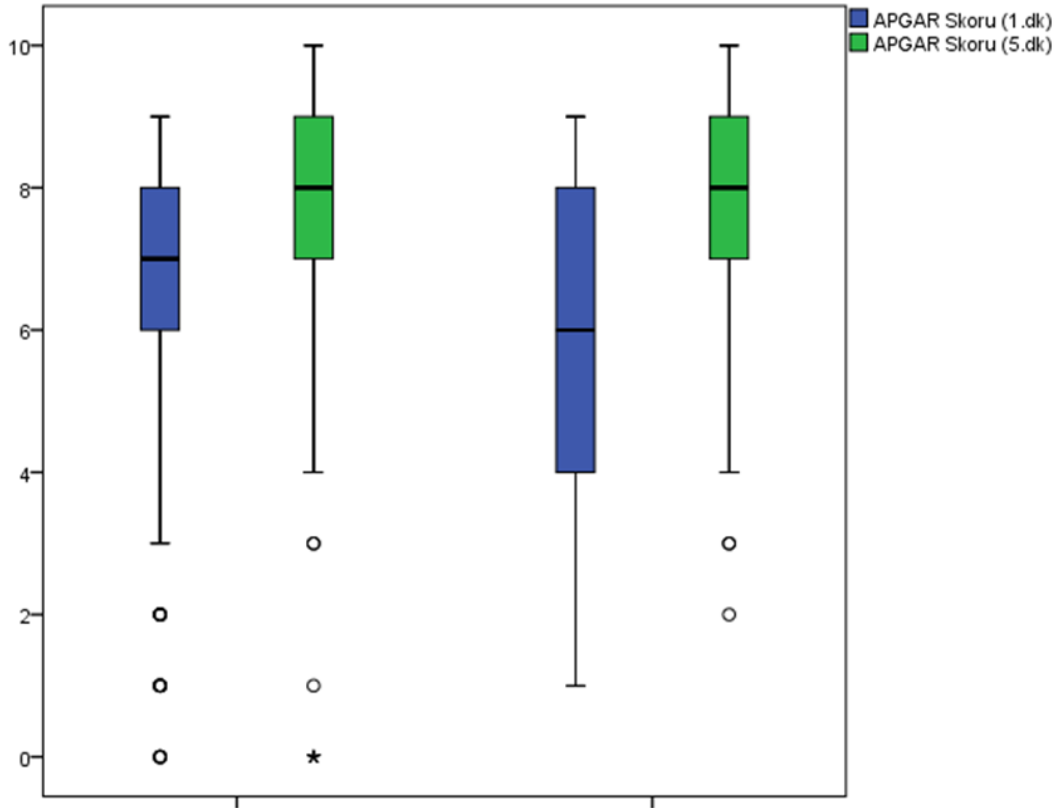
Antibiyotik tedavisi	Kültür üremesi	n	%
Yok	Yok	123	35,4
Var	Var	94	27
Var	Yok	131	37,6

Antibiyotik alan hastalar arasında kültür üremesi olanların latent periyodlarının anlamlı olarak uzun bulunması üzerine bu hastaların yeni doğanlarının 1. ve 5. Dakika APGAR skorları değerlendirildi. Antibiyotik tedavisi alan ve kültür üremesi olan gebelerin 94 yeni doğanının 1. Dakika APGAR skoru medyan değeri 6 ve 5. Dakika APGAR skoru medyan değeri 8 olarak bulundu. Ampirik antibiyoterapisini tamamlayan fakat idrar ya da vajinal kültüründe anlamlı üreme bulunmayan gebelerin 131 yeni doğanının 1. Dakika APGAR skoru medyan değeri 7 ve 5. Dakika APGAR skoru medyan değeri 8 olarak bulundu ve veriler tabloda belirtildi (Tablo 15).

Tablo 15. Antibiyotik tedavisi alan grupta kültür üremesi olan ve olmayan hastaların yeni doğanlarının 1. ve 5. Dakika APGAR sonuçları karşılaştırması

Antibiyotik tedavisi alan		1. Dakika APGAR	5. Dakika APGAR	p
Kültür üremesi olan	Ortalama $\pm$ SS	5,74 $\pm$ 2,19	7,41 $\pm$ 1,81	0,238
	Medyan	6 (1-9)	8 (2-10)	
Kültür üremesi olmayan	Ortalama $\pm$ SS	6,06 $\pm$ 2,18	7,58 $\pm$ 1,88	0,395
	Medyan	7 (0-9)	8 (0-10)	

Antibiyotik tedavisi alan grupta üremesi olan gebelerin latent süreleri anlamlı olarak uzun bulunmuş olsa da APGAR skorları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. 1. Dakika APGAR skorları için p değeri 0,238, 5. Dakika APGAR skorları için p değeri 0,395 olarak bulundu. Hastaların APGAR skorlarında anlamlı fark bulunmamakla birlikte üremesi olmayan grubun APGAR skorlarında minimum değerlerin daha fazla olduğu görüldü.



Grafik 5. Antibiyotik tedavisi alan grupta üremesi olan ve olmayan grubun APGAR skorları karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Erken membran rüptürü, günümüzde hala erken doğumların büyük bir kısmından sorumlu olmakta, maternal ve fetal, mortalite ve morbidite üzerinde etkili olmakta, sosyo- ekonomik olarak ciddi bir sorun olarak varlığını korumaktadır. Yaptığımız çalışmada 24/0 ve 36/6 gebelik haftası arasında olan 325 hasta ele alınmış ve bunların 348 yenidoğanının sonuçları karşılaştırılmıştır.

Hastaların başvuru muayenelerinde membran bütünlüğünün bozulmasını, spekulumda aktif veya valsava ile serviksten gelen sıvıyı görme üzerine veya kliniğimizde mevcut olan nitrazin testinde pH'nın bazikleşmesi prensibine dayanarak koyduk.²⁶ Kliniğimizde diğer ticari testler mevcut olmamakla birlikte şüpheli tanıda kaldığımız ve intraamniyonik boya enjeksiyonu gibi daha kesin bir test kullanmamızı gerektirecek bir vakamız da mevcut değildi.

Gebeliğin sonuçlarını en çok etkileyen durum membran rüptürünün geliştiği hafta ve doğumun gerçekleştiği hafta olarak görülmüştür.³¹ Sıklıkla membran rüptürü sonrası latent süre birkaç gün olarak izlenmiştir.⁴¹ Çalışmamızda ortalama EMR haftasını 31,8 hafta, ortalama doğum haftasını 32,8 hafta, latent süreyi ise 7,4 gün olarak bulduk. Minimum EMR haftası 19 hafta, minimum doğum haftası 24 hafta ve maksimum latent süre 61 gün olarak görülmüştür. Melamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama EMR haftası 29,8 hafta latent süre 9,9 gün olarak bildirilmiştir.⁴² Literatürde de bahsedildiği gibi çalışmamızdaki latent süresi daha uzun vakalara bakıldığında gebelik haftasının daha küçük olduğu görüldü. EMR haftası ile doğum haftası arasında pozitif korelasyon, EMR haftası ile latent periyod arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.⁴³

Hastaların gebelik haftaları 24/0 ve 37/0 arasında 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplar arasında yeni doğan sonuçları değerlendirildiğinde, APGAR skorunun gestasyonel yaş artışı ile pozitif korele olduğu görüldü. Çeşitli çalışmalarda yapılan yeni doğan APGAR sonuçları ile değerlendirildiğinde APGAR skorunun en önemli etkenlerinden birinin gestasyonel yaş olduğu görüldü.⁴⁴

Hastaların gestasyonel yaşı 34/0 ve üzerinde saptandığında kliniğimizin kararı olarak endikasyonlarına uygun şekilde doğuma karar verildi. Bu gebelik haftasında olan hastalarda idrar ve vajinal kültür örneği alınmadı. Su gelişimi tarihi 24 saati geçen

olgularda ise hastaya oral antibiyotik tedavisi verildi ve doğum sonu antibiyotik rejimi tamamlanacak şekilde taburculukları planlandı. Kliniğimizde 34/0 gestasyonel haftanın altındaki vakalarda kontraendike durumlar mevcut değilse ekspektan yaklaşım yapıldı. Hastaların yatışlarında vajinal kültür, idrar kültürü alındı. Ekspektan yaklaşımla takip edilen bu 210 hastanın %22,4'ünde vajinal kültürde anlamlı üreme saptandı. Goncalves ve arkadaşlarının yaptığı, amniyon sıvısındaki bakteri üremesinin preterm erken membran rüptürü ile ilişkisini araştırdıkları 1500'den fazla kadını ele alan 18 çalışmanın kapsamında bakteri üremesi vakaların yaklaşık 3'te 1'inde saptanmıştı.⁴⁵

Ekspektan yaklaşımda takip edilen ve antibiyotik tedavisi alan hastaların 173'üne (%82,4) kliniğimizde standart yaklaşım olarak ampisilin + spiramisin tedavisi verilmişti. Diğer hastalarda kabul görmüş diğer rejimler ve kültür üremelerinde antibiyogramlara uygun tedavilere geçildi. Ampisilin ve eritromisin veya amoksisilin eritromisin rejimi sıklıkla kullanılan bir rejimdir.³³ Günümüzde birçok klinik eritromisin yerine yan etki profili daha düşük olan azitromisine geçmektedir.⁴⁶ Azitromisinin farklı doz uygulamaları ile ilgili Boeling ve arkadaşlarının yaptığı çalışma prensibinde, azitromisinin plazmadaki dozunun hızlıca azalması ve lokal dokularda birikmesi değerlendirilmiştir. 1 gram tek doz azitromisinin, haftalık sürekli dozlar ile kıyaslaması değerlendirilmiş ve haftalık rejim sonucunda amniyon sıvısına geçen miktarın daha yeterli olduğuna kanaat edilmiştir.⁴⁷ Bu konudaki çalışmalar doz, veriliş şekilleri ve takipleri ile alakalı devam etmektedir.

Grup B streptokoklar özellikle prematür ve düşük doğum yeni doğanlarda sepsis etkeni olabilmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji derneği 2020 yılında yayınladığı komite görüş bildirisinde 36/0 ve 37/7 haftalar arasında GBS taraması yapılmasını ve gereklilik halinde tedavi önermektedir. İntravenöz penisilin intrapartum profilaksi için önerilirken, iv ampisilin de kabul edilebilir bir rejim olarak görülmüştür. Penisilin alerjisi olanlarda ise 1. kuşak sefalosporinler de tercih edilebilir görülmüştür. Anafilaksi riski çok yüksek görülenlerde klindamisin de bir seçenek olarak önerilmektedir.⁴⁸ Kliniğimizde GBS taraması yapılmamakla birlikte membran rüptürü olgularında ampisilin tedavisi başlanmaktadır.

Doğum öncesi ekspektan yaklaşımda bulunan ve antibiyotik tedavisi alan 210 hasta ile 34/0 gebelik haftası üzerinde olması nedeniyle doğum kararı verilen gebelerin latent süreleri kıyaslandığında ekspektan yaklaşımda bulunan gebelerin beklendiği

üzere latent süresi daha uzun tespit edilmiştir. Kliniğimizde 34/0 gestasyonel haftanın üzerinde prematüritenin getirebileceği riskler ve intrauterin enfeksiyonların getirebileceği riskler değerlendirilmekte ve doğum kararı verilmektedir. Çeşitli kliniklerde terme kadar beklenen olgular da mevcuttur. 34/0 gestasyonel haftasından sonra ekspektan yaklaşıma devam edilen olgularda maternal hemoraji ve enfeksiyon riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴⁹

Doğum öncesi ekspektan yaklaşımda bulunulan ve antibiyotik tedavisi alan 210 hastanın verilerine bakıldığında alınan vajinal ve idrar kültürlerinde, anlamlı üreme olan ve tedavisi profilaktik olarak değil tedavi olarak devam eden hastaların latent periyodlarının anlamlı olarak uzun olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, amniyon sıvısında saptanan mikrobiyal etkenlerin çeşitli mediatörler ile amniyon, koryon ve desidua yapısını etkilediği, kollajen yapısını bozduğu ve preterm eylem için uterin kontraksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Membran rüptürü ve patojenlerin arasındaki bu durumda neden sonuç ilişkisi her zaman net olmamakla birlikte, patojenlerin etkili şekilde tedavi edildiği olguların latent süresinin uzaması bu durumla açıklanabilir.⁵⁰

Ekspektan yaklaşımla takip edilen ve kültür üremesi pozitif, latent süresi istatistiksel anlamlı uzun olan grup ile, kültür üremesi negatif, latent süresi istatistiksel anlamlı kısa olan gruptaki yeni doğanların 1. ve 5. Dakika APGAR skorları karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Antibiyoterapilerin latent periyodu uzattığı çok sayıda yayınlara desteklenmektedir.^{51,52} Bunun yanı sıra ekspektan yaklaşımdaki takip edilen hastalara, haftasına uygun olarak antenatal kortikosteroid ve nöroprotektif magnezyum sülfat uygulanmıştı. 34/0 gestasyonel hafta sonrası antibiyotik rejimi ile ekspektan yaklaşım yapılan olgularla ilişkili bir çalışmada yeni doğan sepsis sonuçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.⁵³ Her ne kadar doğumdaki gestasyon haftası en önemli faktörlerden biri olarak görülse ve bu nedenle latent periyod uzatılmaya çalışılsa da, burada esas amaç hastaya antenatal kortikosteroid ve nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi vermeye çalışmaktır. Yapılmış Cochrane meta-analizi membran bütünlüğünden bağımsız 24/0 gestasyonel haftanın üzerinde ve 34/0 gestasyonel haftanın altında olan tüm prematür doğum ihtimallerinde antenatal kortikosteroid tedavisinin verilmesini önermektedir. Bu tedaviyi alan yeni doğanların almaya kıyasla RDS, intrakraniyal hemoraji, NEK ve ölüm oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu ortaya koymuştur.⁵⁴

Prematür doğum ihtimaline karşı nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat tedavisi ile ilgili yapılan meta-analiz sonuçları göstermiştir ki bu tedaviyi alan gebelerin prematür yeni doğanlarının serebral palsy riski, almayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Bu çalışmalarda grupların dağılımlarının çok dengesiz olması nedeniyle daha doğru sonuçlar elde edilmesi için benzer özellikler tercih edilmiş ve bu sonuçlar değerlendirdiğinde 32/0. gestasyonel haftasından önce doğum riski olan ve tedavi alanlarda bu tedavinin olumlu sonuçları ortaya konmuştur.^{55,56}

Sonuç olarak preterm prematür membran rüptürü hala ciddi bir preterm doğum nedenidir. Gebelik haftası fetal prognoz açısından çok önemli olmakla birlikte çeşitli tedavilerle latent periyod uzatılmaya çalışılmaktadır. Latent periyodu uzatmadaki amaç antenatal faydası ortaya konmuş tedavileri tamamlayabilmek ve bebeği optimal preterm doğuma hazırlayabilmektir. Bu süreç içerisinde uzayan latent periyodların anne ve bebek üzerindeki özellikle enfektif süreçleri göz önüne alınmalı ve tüm süreçte kar zarar oranı tekrar değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Erken membran rüptürü, fetal ve maternal olumsuz sonuçlar içerebilen, geliştiği gestasyonel haftayla prognozların değişebildiği önemli bir gebelik komplikasyonudur.
2. Tanıya yönelik basit kullanımlı, noninvaziv, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Şüphede kalınan olgularda invaziv işlem ihtiyacı azaltılmaya çalışılmaktadır.
3. Erken membran rüptürü için risk faktörü mevcut hastalar bu açıdan dikkatli takibe alınmalıdır fakat henüz bu gelişimi önleyecek tedavi prensibi tanımlanmamıştır, bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.
4. Preterm olgularda gebeliğin mevcut endikasyonları göz önüne alınarak doğum kararı verilebilir veya ekspektan yaklaşımda bulunulabilir.
5. Ekspektan yaklaşımda bulunan hastalar için sıklıkla yataklı servislerde takip yapılmaktadır. Ayaktan takibin maternal ve fetal güvenliği sağladığına dair yeterli kanıt yoktur.
6. Preterm olgularda özellikle prematüritenin getireceği riskler göz önüne alınmalı ve fetüs preterm eylem için mümkün olan en optimal hale getirilmelidir.
7. Antibiyotik tedavileri ile ilgili başarılı rejimler ortaya konmuştur. Doz ve tedavi rejimleri için süren çalışmalar mevcuttur. Bunun yanı sıra intraamniyonik enfeksiyonların erken membran rüptürüne sebep olmasına yönelik ve membran rüptürü gelişmeden enfektif sürecin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.
8. Çalışmamızda da desteklediği üzere antibiyotiklerin latent süreyi uzatma üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Uzamış latent sürenin kar zarar ilişkisi her daim göz önünde bulundurulmalıdır.
9. Ekspektan tedavide antenatal steroidlerin fetal olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat geç preterm olgular olan 34. Ve 37. gestasyonel haftalar arası olgularda kurtarma dozu steroidler için uzun dönem etkileri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

10. Magnezyum sülfat tedavisinin serebral palsi üzerine olumlu etkisi ortaya konmuştur fakat gebeliğin hangi haftalarında daha etkili olduğu ve uzun dönem prematür bebeklerin nörogelişimsel düzeyine ne derece etkili olduğuna dair çalışmalar devam etmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. **American College of Obstetricians and Gynecologists:** Prelabor rupture of membranes. Practice Bulletin No. 217, February 2020
2. **Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al:** Preterm birth 1: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, **2008**; 371:75.
3. **Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al:** Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*, **2016**; 22(2):143.
4. **ACOG Practice Bulletin No. 160:** Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* **2016**; 127(1):39-51.
5. **Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al.** The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, **2006**; 194:650.
6. **Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al.** Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, **2001**; 98:379.
7. **Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS.** The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med*, **2009**; 27(1):62.
8. **Bourne GL.** The Human Amnion and Chorion. Chicago, Year Book, **1962**.
9. **Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al.** Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem*, **2013**; 288(3):1953.
10. **Carvajal JA, Delpiano AM, Cuello MA, et al.** Mechanical stretch increases brain natriuretic peptide production and secretion in the human fetal membranes. *Reprod Sci*, **2013**; 20(5):597.
11. **Mi Y, Wang W, Zhang C, et al.** Autophagic degradation of collagen 1A1 by cortisol in human amnion fibroblasts. *Endocrinology*, **2017**; 158(4):1005.
12. **Parry S, Strauss JF.** Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* **1998**; 338(10):663-70.
13. **Marcellin L, Schmitz F, Messaoudene M, et al.** Immune modifications in fetal membranes overlying the cervix precede parturition in humans. *J Immunol*, **2017**; 198(3):1345.

14. **Young RR, Jay RM.** Method of nerve repair with amnion and chorion constructs. U.S. Patent Application, *AF cell Medical*, **2012**; 13:966.
15. **Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM.** Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol.* **2003**; 188(1):209-13.
16. **Rode L, Wulff CB, Ekelund CK, Hoseth E, Petersen OB, Tabor A, El-Achi V, Hyett JA, McLennan AC.** First-trimester prediction of preterm prelabour rupture of membranes incorporating cervical length measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2023**; 284:76-81.
17. **Hosseini MS, Yaghoobipour S.** Late pregnancy outcomes in women with vaginal bleeding in their first trimester. *J Obstet Gynaecol India.* **2013**; 63(5):311-5.
18. **Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA.** Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology.* **1998**; 9(3):279-85.
19. **Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF.** Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* **1990**; 163(1):130-7.
20. **Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M.** Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2000**; 92(2):209-16.
21. **Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA.** Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* **2020**; 47(4):503-521.
22. **Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, Seliger G.** Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* **2018**; 46(5):465-488.
23. **Skinner SJM, Campos GA, Liggins GC.** Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestational length and premature rupture. *Obstet Gynecol*, **1981**;57:487-9.
24. **Chen CP, Wang KG, Yang YC, et al.** Risk factors for preterm birth in an upper middle class Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **1996**; 70:53-9.
25. **Ferron M, Bilodeau R.** Amniotic fluid crystallization test for ruptured membranes. *Can Med Assoc J.* **1963**; 89(21):1064-7.
26. **Ng BK, Lim PS, Shafiee MN, Ghani NA, Ismail NA, Omar MH, Yassin MA.** Comparison between AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay and standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Biomed Res Int.* **2013**; 587-38.

27. **Garg A, Jaiswal A.** Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus*. **2023**; 15(3):36615.
28. **Petrinin DD, Griaznova IM, Petrunina IUA, Tatarinov IUS.** Immunokhimicheskaia identifikatsiia organospetsificheskogo alfa-globulina platsenty cheloveka i ego sodержanie v amnioticheskoi zhidkosti [Immunochemical identification of organ specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid]. *Akush Ginekol (Mosk)*. **1977**; (1):62-4.
29. **Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, De la Calle A, Deput-Rampon C, Cabrol D, Tsatsaris V.** Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes, Article in French, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, **2011**; 40:651-656.
30. **Warintaksa P, Romero R, Lertrat W, Yuenyongdechawat N, Mongkolsuk P, Chaikarn S, Settacomkul R, Pongchaikul P, Vivithanaporn P, Chaemsathong P.** Quantitative cervicovaginal fluid fetal fibronectin: A liquid biopsy for intra-amniotic inflammation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. **2024**; 17.
31. **Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, et al.** Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol*, **1993**; 81:61.
32. **Mercer BM, Arheart KL.** Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* **1995**; 346:1271.
33. **Mercer BM, Miodovnik M, Turnau GR, et al.** Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA*, **1997**; 278:989.
34. **Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, et al.** Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, **2003**; 188:1413.
35. **Kenyon S, Boulvain M, Neilson J.** Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol*, **2004**; 104:1051.
36. **Battarbee AN:** Use of antenatal corticosteroids in preterm prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 47(4):587, **2020**
37. **World Health Organisation,** WHO recommendations on interventions to improve birth outcomes, **2015**.
38. **Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, et al.** Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **2000**; 183:717.
39. **American College of Obstetricians and Gynecologists:** Intrapartum management of intraamniotic infection. Committee Opinion No. 712, August 2017, Reaffirmed **2019**.

40. **American College of Obstetricians and Gynecologists:** Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. Committee Opinion No.797, February **2020**.
41. **Carroll SG, Blott M, Nicolaides KH.** Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol*, **1995**; 86:18.
42. **Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, et al.** Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. The journal of maternal fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet, **2009**; 22(11):1051-6.
43. **Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, et al.** Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*, **2015**; 32:57-62.
44. **Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS, Mayfield SR, Shaul PW, Goldstein M, Oh W.** The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr*. **1986**; 109(5):865-8.
45. **Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R.** Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, **2002**; 8:3.
46. **Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, Visintainer P, Hoffman MK, Smith S, Berghella V, Roman A.** Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. **2019**; 221(2):144.
47. **Boelig RC, Lam K, Rochani A, Soni V, Kaushal G, Kraft WK.** Azithromycin dosing and preterm premature rupture of membranes treatment (ADAPT): a randomized controlled Phase I trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. **2024**; 6(9):101423.
48. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: **ACOG Committee Opinion Summary**, Number 797. *Obstet Gynecol*. **2020**; 135(2):489-492.
49. **Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al.** Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. PPRMT Collaboration. *Lancet*, **2016**; 387:444-52.
50. **Kim HJ, Lee KN, Park KH, Choi BY, Cho I, Lee MJ.** Characterization of Inflammation/Immune, Acute Phase-, Extracellular Matrix-, Adhesion-, and Serine Protease-Related Proteins in the Amniotic Fluid of Women With Early Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Am J Reprod Immunol*. **2024**; 92(2):13913.
51. **ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.** ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. **2007**; 109(4):1007-19.

52. Prevention of perinatal group B streptococcal disease **revised guidelines from CDC, 2010**. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *MMWR Recomm Rep*, **2010**; 59.
53. **Abu Nofal M, Massalha M, Diab M, Abboud M, Asla Jamhour A, Said W, Talmon G, Mresat S, Mattar K, Garmi G, Zafran N, Reiss A, Salim R**. Perinatal Outcomes of Late Preterm Rupture of Membranes with or without Latency Antibiotics. *Am J Perinatol*. **2024**; 26.
54. **Roberts D, Dalziel SR**. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2006**; 3:4454.
55. **Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR**. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. *JAMA*, **2003**; 290:2669-76.
56. **Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al**. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled REMAG trial. *PREMAG trial group BJOG*, **2007**; 114:310-8.