



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ HASTALARINDA
GRUP B STREPTOKOK KOLONİZASYON İNSİDANSI VE
BUNUN PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur YAYCIOĞLU

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. A. KARAER

MALATYA 2023



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ HASTALARINDA
GRUP B STREPTOKOK KOLONİZASYON İNSİDANSI VE
BUNUN PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur YAYCIOĞLU

ORCID NO:0000-000168006239

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. A. KARAER

MALATYA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Preterm Prematür Membran Ruptürü	5
2.1.1.Tanım.....	5
2.1.2.Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.1.3.Etiyoloji	7
2.1.4. Öngörü ve Önlem	8
2.1.5.Klinik Seyir	9
2.1.6.Maternal Komplikasyonlar	9
2.1.7.Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar	10
2.2. Tanı ve Yönetim	11
2.2.1.Tanı.....	11
2.2.2. Yönetim	12
2.3.Grup B Streptokoklar.....	16
2.3.1.Genel Özellikler.....	16
2.3.2.Maternal Komplikasyonlar	17
2.3.3.Neonatal Komplikasyonlar	17
2.3.4.Korunma	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1.Çalışma Popülasyonu	20
3.2.Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	21
3.2.1. Gram Boyama.....	21
3.2.2.Nugent Skorlama	21
3.2.3. Aerop Kültür.....	21
3.3.İstatistiksel Analiz	22
4.BULGULAR	23

5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR.....	35
EKLER	45
EK-1. Etik Kurul Kararı	45



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin yazılmasının her aşamasında tüm bilgi birikimi ve desteği ile yanımda olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah KARAER'e, tezime laboratuvar çalışmalarıyla katkıda bulunan Doç.Dr. Selami GÜNAL'a, eğitime katkısı olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışma süresince sabır ve sevgilerini benden eksik etmeyen aileme bu çalışma ithafımdır.



ÖZET

Preterm Prematür Membran Rüptürü Hastalarında Grup B Streptokok Kolonizasyon İnsidansı ve Bunun Perinatal Sonuçlara Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı 24. ve 34. gebelik haftaları arasında preterm prematür membran rüptürü (PPROM) tanısı alan hastalarda vajinal ve rektal grup B streptokok (GBS) insidansını saptamak ve grup B streptokokun neden olduğu doğum sonrası neonatal etkileri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 24. ve 34. gebelik haftaları arasında spontan olarak membranların rüptür olduğu PPRM tanısı alan 40 gebe ve 24. ve e 36. gebelik haftası arası ek hastalığı bulunmayan 60 kontrol gebe dahil edildi. Bu hastalardan vajinal kültür, idrar kültürü alındı. Vajinal yayma ve rektal sürüntü örneği alındı. Mikroskop ile vajinal yayma sonuçları analiz edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 40 PPRM ve 60 ek hastalığı olmayan gönüllü gebe olmak üzere toplam 100 hasta dahil edilmiştir. Gebelik öncesi vajinit öyküsü, vajinal duş alışkanlığı ve dispareni şikâyeti PPRM grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışma için gereken örneklerin alındığı dönemdeki ultrasonografi ve doppler bulgularına bakıldığında umbilikal arter pulsatile indeksi PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptanırken, beklendiği üzere amniyotik sıvı indeksi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada vajinal GBS kolonizasyonu pozitifliği %17,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada PPRM olan grup ile kontrol grubu arasında GBS kolonizasyonu pozitifliği arasında fark bulunmamıştır

Bu hastalıkların doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, respiratuvar distres sendromu (RDS), hiperbilirubinemi, prematüre retinopatisi, antibiyotik ve yenidoğan yoğun bakım initesine yatış ihtiyacı, PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha artmış bulunmuştur. Çalışma popülasyonunun vajinal örneklerinin mikrobiyolojik analizi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak Nugent skorlamasına göre bakteriyel vajinozis veya ara değer flora olarak saptanan olgu sayısı PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur ($p=0,019$). PPRM hastalarında GBS pozitifliği %17,5 olarak saptanmıştır. Tek değişkenlikli analiz yöntemleri sonucunda GBS

mevcudiyeti RDS ve hiperbilirubinemi sıklığını artırıyor gibi görünmekle birlikte çok değişkenlikli analiz yöntemleri sonucunda neonatal sonuçlar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, bu da sonuçların GBS'nin etkisinden ziyade prematürite kaynaklı olduğunu göstermektedir.

Sonuçlar:

Çok değişkenlikli analiz yöntemleri sonucunda Grup B Streptokokların neonatal sonuçları açısından PPRM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Fetal membran, Preterm prematür membran rüptürü, Grup B streptokok, Neonatal sonuç



ABSTRACT

Determination of Group B Streptococcal Colonization Incidence in Patients with Preterm Premature Membrane Ruptured and the Effect on Perinatal Outcomes

Objective: To determine the incidence of vaginal and rectal group B streptococci in patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 24- 34 gestational week and to determine the effect of group B Streptococcal (GBS) colonization on the neonatal outcome.

Materials and Methods: Forty (40) pregnant women with spontaneous PPRM between 24-36 weeks of gestation and 60 pregnant controls who did not have any additional disease between 24-36 weeks of gestation were included. Vaginal culture, urine culture, vaginal swab and rectal swab were taken from these patients. Vaginal swab results were analyzed with a microscope.

Results: A total of 100 patients, 40 patients with PPRM and 60 pregnant controls were enrolled in this study. Vaginitis history before pregnancy, vaginal douching and dyspareunia complaints were found to be statistically significantly higher in the PPRM group than controls. Considering the ultrasonography and Doppler findings of the study participants, umbilical artery pulsatility index was found to be statistically significantly higher in patients with PPRM than controls, while amniotic fluid index was found to be lower in PPRM than controls as expected. Gestational age at birth, birth weight, 1st and 5th minute Apgar scores, respiratory distress syndrome (RDS), hyperbilirubinemia, premature retinopathy, antibiotic and neonatal intensive care unit need were found to be significantly higher in patients with PPRM.

In this study, vaginal GBS colonization positivity was found to be 17.5%. There was no difference between the PPRM group and the control group in terms of the relationship with GBS colonization positivity.

However, the number of cases with bacterial vaginosis or intermediate vaginal flora according to the Nugent score was higher in PPRM group ($p=0.019$). GBS positivity was found to be 17.5% in PPRM patients. Considering the entire patient group studied, the presence of GBS seems to increase the frequency of RDS and hyperbilirubinemia, but after the multivariate analysis there was no statistically

significant difference between two groups regarding to neonatal outcomes. This shows that the results are because of prematurity. When the effect of GBS was examined only in patients with PPROM, it was seen that the only statistically significant difference is hyperbilirubinemia.

Conclusion: Considering the relationship between GBS colonization and neonatal outcomes, the risk of RDS and hyperbilirubinemia was found to be higher in GBS positive patients. As a result of multivariate analysis methods, there was no statistically significant difference between the women with PPROM and controls in terms of neonatal outcomes.

Keywords: Fetal membran, Premature rupture of membranes, Group B streptococcus, Neonatal outcomes

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
AFİ	: Amniyotik sıvı endeksiar
BV	: Bakteriyel vajinozis
Cx	: Serviks uzunluğu
DVT	: Derin ven trombozu
EMR	: Erken membran rüptürü
fFN	: Fetal fibronektin
IVK	: İntraventriküler kanama
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NST	: Non stres test
PAMG-1	: Plasenta α -mikroglobülin-1
PARP	: Poli (ADP-ribose) polimeraz
PID	: Pelvik enflamatuvar hastalık
PPROM	: Preterm prematür membran rüptürü
PTE	: Preterm eylem
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RDS	: Respiratuar distres sendromu
sPTE	: Spontan preterm eylem
TDx-FLM	: Test to Determine Fetal Lung Maturity (fetal akciğer matürite testi)
TIMP	: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (doku matriks proteinaz inhibitörü)
VKİ	: Vücut kütle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. Amniyokoryonik membran katmanları 6



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri	23
Tablo 4.2. Çalışma popülasyonunun semptom ve özgeçmiş özellikleri	24
Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunun gebelik ve doğum ile ilişkili bulguları.....	25
Tablo 4.4. Yenidoğana ait sonuçlar	26
Tablo 4.5. Çalışma popülasyonuna ait vajinal örnekleme sonuçları.....	27
Tablo 4.6. Çalışma popülasyonunun rektal örnekleme sonuçları	28
Tablo 4.7. Grup B streptokok varlığının neonatal sonuçlara etkisi.....	29
Tablo 4.8. PPRoM olan hastalarda grup B streptokok varlığının neonatal sonuçlar ile ilişkisi.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin 37. haftasından önce doğum eylemi başlamadan amniyon ve koryon membranların spontan olarak rüptür olmasına erken membran rüptürü (EMR) denir (1). Bu durum 24. ve 34. gebelik haftaları arasında ise preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır. PPR0M tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde görülür (1). EMR, preterm doğum eylemi için risk oluşturmaktadır. Literatürdeki mevcut çalışmalarda EMR'nin erken doğumu etkileme oranı %10 iken yüksek riskli popülasyonda bu oran %20'ye kadar yükselmektedir (2-5).

PPROM yönetimi gebeliğin devamını sağlamak yönünde olmalı ve bunu sağlarken umbilikal kord basısı, intrauterin enfeksiyon ve plasenta dekolmanı gibi olası riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik yaşından bağımsız olarak hasta, olası anne, fetus ve yenidoğan komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir.

PPROM'a düşük sosyoekonomik düzey, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları, düşük vücut kütle indeksi (VKİ), çinko ve askorbik asit eksikliği, annede sigara kullanımı, servikal kolonizasyon veya serklaj öyküsü, intrauterin enfeksiyon, gebelikte geçirilmiş akciğer hastalığı, bağ doku hastalıkları, preterm eylem veya PPR0M öyküsü, travma, amniyosentez ve uterusun aşırı genişlemesinin (polihidroamnioz, çoğul gebelik gibi) sebep olabileceği belirtilmiştir (6).

PPROM'a ürogenital yol enfeksiyonlarının sebep olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamıştır. Buna karşın preterm eylem ile beraberlik gösteren genital sistem enfeksiyon etkenleri *Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis* ve *Trichomonas vaginalis*'dir (7). İlave olarak, Grup B Streptokok'un (GBS) servikal kolonizasyonunun PPR0M ve yenidoğanda düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (8,9)

PPROM durumu geliştikten sonra doğuma kadar perinatal enfeksiyon riski artmaktadır. Bu durum perinatal mortalite ve morbidite insidansındaki atışı da beraberinde getirmektedir. 34. gebelik haftasının altında fetal akciğer başta olmak fetal organlarda olgunlaşma tamamlanmamış olabilmektedir. Bu evrede fetal olgunlaşmayı hızlandırmak ve gebeliği uzatmak için uygulanan tedavilerden fetusun fayda görme şansı bulunmaktadır. Fetal akciğer gelişimine destek olarak antenatal kortikosteroid tedavisinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

EMR'de ortalama latent dönem, membran rüptürü esnasında gebelik haftası azaldıkça uzamaktadır. 34. gebelik haftasından önce EMR tanısı alan tüm gebeliklerin

%93'ü bir haftadan kısa bir süre içinde doğum yapmaktadır. Hastaneye yatıştan hemen sonra doğum yapan vakalar hariç tutulduğunda, bu hastaların %50-60'ında konservatif yaklaşım ve antibiyotik tedavisi ile doğum 1 hafta geciktirilebilmektedir (10). Sadece hastaların küçük bir kısmında (%5) membran rüptürü sonrası amniyon sızıntısı kesilebilmektedir. Özellikle amniyosentez sonrası %86 olguda zar tekrar kapanabilmektedir (11- 12). PPROM'da en sık görülen komplikasyon koryoamniyonittir. Koryoamniyonit riski membran rüptürünün süresi uzadıkça artmakta, gebelik haftası ilerledikçe azalmaktadır (13). Diğer bir komplikasyon ise endometrittir. Koryoamniyonite benzer şekilde gebelik haftası azaldıkça EMR'ye bağlı endometrit riski de artmaktadır. Bu artış oranı farklı hasta popülasyonlarında farklılık gösterebilmektedir (koryoamniyonit %13-60, endometrit %2-13) (14,15). Plasenta dekolmanı, membran rüptürü sonrası bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabileceği gibi membran rüptürüne sebep de olabilir. Plasenta dekolmanı tanısı alan, gebelerin % 4-12'sinde EMR görülebilmektedir (16). Bu vakalarda nadir olarak dilatasyon ve küretaj gerektiren plasenta retansiyonu veya kanaması (%12), maternal sepsis (%0,8) ve maternal ölüm (%0,14) gerçekleşebilmektedir (17).

Membran rüptürü sonrasında görülebilen fetal komplikasyonların başında enfeksiyon ve umbilikal kord basısına veya plasenta dekolmanına bağlı fetal distres gelmektedir. Oligohidroamnioza bağlı kord basısı görülebilir. Özellikle EMR ile beraber malprezentasyon mevcut ise aşikâr veya gizli kord prolapsusu gelişebilir. Bu faktörler göz önüne alındığında PPROM hastalarında güven vermeyen non stres test (NST) nedeniyle sezaryen ile acil doğum gerçekleşme riski artmıştır. EMR gelişen hastalarda %1-2 oranında intrauterin fetal ölüm gelişmektedir (10). Tüm gebelik haftaları göz önünde bulundurulduğunda respiratuar distres sendromu (RDS), PPROM sonrası görülen sık ve ciddi bir komplikasyondur en sık görülen Nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), prematür retinopati (ROP) ve sepsis preterm doğumlarda sık gözlenen perinatal komplikasyonlardır. Uzun dönemde perinatal mortalite, kronik akciğer hastalığı, görsel veya işitsel sekeller, mental retardasyon, gelişimsel ve motor gerilik, serebral palsi ve fetal ölüm bu vakalarda görülebilmektedir.

PPROM sonrası gelişen preterm doğumda gestasyonel yaşa bağlı mortalitenin artıp artmadığı tartışmalıdır (18,19). PPROM'a bağlı preterm doğumda, membranın intakt olduğu preterm doğuma kıyasla yenidoğan sepsisi görülmesi riski 2 kat artmaktadır (20). Erken dönem preterm doğumda yenidoğanda görülen serebral palsi, periventriküler lökomalazi, bilişsel bozukluk, nörogelişimsel bozukluk ve fetal ölüm özellikle membran rüptürü sonrası konservatif yaklaşım ile yönetilen PPROM vakalarında daha sık

görülmektedir (21,22). Artmış amniyotik sıvı sitokin miktarı ve fetal sistemik enflamasyon PPRM, periventriküler lökomalazi ve serebral palsi ile ilişkili bulunmuştur (23).

Pulmoner hipoplazi, oligohidroamnioza bağlı olarak gebeliğin ikinci trimesterindeki pulmoner gelişimin kanaliküler fazında terminal bronşiol ve alveol gelişiminin yetersizliğinden kaynaklanan ciddi bir komplikasyondur (24). Pulmoner hipoplazi, ikinci trimester erken membran rüptürlerinde %6 oranında görülür ve bu durumda mortalite %70'e kadar çıkmaktadır (25). Ölümcül pulmoner hipoplazi 26. gestasyonel haftadan sonra nadir görülen bir komplikasyondur (%0-%1,4) (26).

Erken membran rüptürü tanısı klinik, hikâye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konur. Membran rüptürü tanısını düşündüren bulgular;

- Servikal kanaldan gelen berrak sıvının görünmesi
- Vajinal duvar veya posterior forniks pH'nın 6-6,5'ten fazla olması
- Amniyotik sıvı proteinlerinin ve tuzların etkileşimi sonucu mikroskobik dallanan kristallerin görülmesi (ferning belirtisi)

Yanlış pozitiflik; kan ve semen kontaminasyonu, alkali antiseptik kullanımı veya bakteriyel vajinozis mevcudiyetinde görülebilmektedir. Servikal mukus da yanlış pozitif ferning paterni verebilir.

PPROM'da acil doğum veya konservatif yaklaşım kararı fetal ve maternal riskler göz önünde bulundurularak vaka bütünüyle değerlendirildikten sonra verilmelidir. Eğer fetal olgunlaşmanın hızlandırılması, intrauterin enfeksiyonun önlenmesi ve uzun süreli gecikmeden fetüsa fayda sağlanacağı düşünülüyor ise doğum hızlandırılmalıdır.

PPROM hastaları GBS taşıyıcılığı açısından değerlendirilmeli, eğer hasta risk grubundaise yakın zamanlı anovajinal kültür alınmalıdır. Yüksek riskli GBS taşıyıcısı annede, vertikal geçişi önlemek ve yenidoğanı erken sepsisten korumak için, intrapartum profilaksi olan intravenöz (IV) penisilin G (1 milyon ünite) ve sonrasında her 4 saatte bir 2,5-3 milyon ünite penisilin veya ampisilin (2 gr IV sonrasında 1 gr IV her 4 saatte bir) tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. PPRM hastaları acil doğum gerçekleşmesi durumu göz önünde bulundurularak yenidoğan yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde takip edilmelidir.

PPROM hastalığının etiyopatogenezinde, hastalığın klinik seyrinde, maternal ve fetal komplikasyon gelişiminde GBS'lerin rolü tam olarak belirlenememiştir. Bu tez

alışmasında PPRM hastalarında GBS kolonizasyon insidansının belirlenmesi ve GBS enfeksiyonun bu hasta grubunda perinatal sonuçlara etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Preterm Prematür Membran Ruptürü

2.1.1.Tanım

37. gebelik haftasından önce, doğum eylemi başlamadan membranların spontan olarak rüptür olması PPRM olarak adlandırılmaktadır. PPRM tüm gebeliklerin %1'inde görülür ve siyah ırkta yaklaşık 2 kat siktir (1). Erken doğumun önde gelen nedenlerinden biridir.

PPRM tanısı alan gebeliklerde doğum eylemi gerçekleşene kadar geçen sürede perinatal enfeksiyon riski artmakta ve oligohidroamniyoza bağlı kord basısı riski oluşmaktadır. Bu nedenle PPRM, perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. PPRM tanısı alan hastaların, doğum eylemi gerçekleşene kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve erişkin yoğun bakım ünitesi bulunan bir merkezde yatırılarak takip edilmesi güncel kılavuzlarca önerilmektedir. PPRM tanısı ile takip edilen gebelerde 32-34. gebelik haftaları arasında yenidoğanın akciğer maturasyonu tamamlanmış ise olumlu yenidoğan sonuçları alınmaktadır. Gebeliğin 34. haftasından önce fetal ve maternal komplikasyonlar nedeni ile doğum gerçekleşebilmektedir. Bu gibi durumlarda olgunlaşmamış fetüs, fetal olgunlaştırmayı hızlandırmak için alınan tedbirlerden fayda görebilmektedir (27).

PPRM 26. gebelik haftasından önce gerçekleşmiş ise bu hastaların %50'sinin bir hafta içinde doğum eylemine girme ihtimali oldukça yüksektir. 28.-34. gebelik haftası arasında meydana gelen PPRM vakalarının %50'sinde 24 saat içinde doğum eylemi başlamakta ve bu hastaların %80-90'ı bir hafta içinde doğum yapmaktadır (6)

PPRM hastalarında fetal veya maternal acil bir durum gerektirmedikçe ve gebeliğin devamı açısından herhangi bir kontrendikasyon yoksa gebeliğin 34. gebelik haftasına kadar devamı sağlanmalıdır. Vakalar umbilikal kord basısı, koryoamniyonit, intrauterin enfeksiyon ve plasenta dekolmanı gibi acil doğum gerektirebilecek durumlar açısından dikkatlice takip edilmelidir. Gebeliğin çok erken döneminde gelişen PPRM vakalarında fetal mortalite ve fetal nörolojik ve gelişimsel sekel gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle PPRM tanısı konur konmaz aileye gerçekleşmesi olası fetal, maternal ve neonatal durumlar ve komplikasyonlar detaylıca anlatılmalıdır.

2.1.2.Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi

Fetal zarlar amniyotik kaviteyi döşeyen ince bir amniyon ile maternal desiduaya bitişik olan kalın dış koryon tabakasını içermektedir (Şekil 2.1.) (27).

Amniyotik mebran beş katmandan oluşmaktadır (28). Bunlar;

1. İç amniyotik epitel (fetüse en yakın kısım)
2. Temel membran
3. Kompakt katman
4. Fibroblast tabakası
5. Koryon ile temas halindeki ara tabaka



Şekil 2.1. Amniyokoryonik membran katmanları (A: Amniyotik membran, B: Koryonik membran, C: Amniyon epiteli, D: 12-15 haftalık gebelikte zarların üst üste binmesinden sonra gelişen çok ince fibröz ağ)

Amniyotik membran, kan damarı ve sinir içermemektedir. Birinci trimester sonunda amniyotik membran, koryonik tabaka ile birleşir. Bu tabakalar kolajenden zengin bağ dokusundan oluşmaktadır. Fetal membranlar tek katlı kübik amniyon epiteli ve yanında sırasıyla kompakt ve süngerimsi bağ dokusu tabakası olan retiküler ve trofoblastik tabakalardan oluşan kalın bir koryondan meydana gelmektedir (27). Amniyon zarı, koryondan daha kuvvetli bir yüzey gerilimine sahiptir. Bununla beraber koryon ve amniyon zarının birleşimi ile çok kuvvetli bir yapı ortaya çıkmaktadır.

Gebelik yaşı ilerledikçe kolajenin tipi, içeriği ve hücreler arası matriksteki değişiklikler ile hücreler arası apoptoz, fetal membranlarda yapısal bir zayıflamaya sebep olur. İnsanda membranlarda meydana gelen yeniden şekillenme daha sık görülmektedir. Lokal matriks metalloproteinazların (MMP) varlığı (örn: MMP-1, MMP-2, MMP-9) ve

azalmış matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) seviyeleri (örn: TIMP-1, TIMP-3) ve bununla beraber poli (ADP-ribose) polimeraz (PARP) klivajının artması ile zarların zayıflaması uyarılmaktadır (29-31). Kasılmanın başlaması ile amniyokoryonik zar gerilmekte ve rüptür gerçekleşmektedir.

PPROM muhtemelen lokal sitokinlerin artışı ve MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki dengesizlik, artmış kollajenaz ve proteaz aktivitesi ile intrauterin basınç artışına neden olan faktörlerin sonucunda membranların zayıflamasından kaynaklanmaktadır (örn: polihidroamniyoz)(32-36).

2.1.3.Etiyoloji

PPROM gelişmesine birçok neden katkıda bulunabilmektedir. Bunların arasında en önemlileri travma, uterusun aşırı genişlemesine neden olan faktörler (polihidroamniyoz, çoğul gebelik gibi), düşük VKİ, annenin sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, servikal konizasyon veya serklaj öyküsü, çinko ve askorbik asit eksikliği, gebelikte geçirilmiş akciğer hastalığı, bağ dokusu hastalıkları (Ehlers- Danlos Sendromu), , ikinci ve üçüncü trimester kanama öyküsü, erken doğum tehditi ve gebelikte aktif kasılmalarıdır. Bununla birlikte bu risk faktörü saptanan çoğu gebede PPRM gelişmemektedir.

PPROM ile ürogenital sistem enfeksiyonları arasında direkt bir bağlantı tespit edilmemiştir. Preterm eyleme sebep olan genital yol patojenleri şunlardır (7):

- *Neisserie gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*

Bununla birlikte vajinal GBS kolonizasyonunun PPRM gelişimi ile direkt ilişkisi gösterilmemişse de PPRM'un GBS'nin servikal kolonizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8-9). Bakteriyel vajinozis, PPRM da dâhil olmak üzere durdurulamayan preterm eylem ile ilişkili olmasına rağmen bakteriyel vajinozisin üst genital sistemde bakteri kolonizasyonunu kolaylaştıran bir ortam oluşturup oluşturmadığı net değildir (37). Membranların bakteriyel invazyonu sonucu proteazlar salgılanabilir ve bu da membran rüptürüyle sonuçlanabilir. Lokal sitokinler, MMP'ler ve prostoglandinler, konak immün yanıtı uyararak membran rüptürünü kolaylaştırabilir. PPRM sonrası membranlardan yapılan histolojik çalışmalarda koryodesidual yüzeyde belirgin bakteriyel kontaminasyonla beraber amniyon zarının da az miktarda bakteriler

tarafından invaze olduğu görülmüştür (38).

İntrauterin enfeksiyona dair klinik şüphe barındırmayan PPRM tanısı alan hastaların amniyon sıvı örneklerinin kültürü yüksek oranda (%25-30) pozitif olarak tespit edilmiştir (39,40). Bu bulgu PPRM'da membran rüptürü sonrası asendan yolla enfeksiyon gerçekleşme riskinin yüksek olduğunun somut bir kanıtıdır.

Vajinadan amniyon sıvısı gelmesi genelde akut gelişen bir durum olsa da subakut ve kronik örnekleri de mevcuttur. Önceki gebeliğinde PPRM gelişen hastaların sonraki gebeliklerinde de PPRM gelişme riski artmıştır. Maternal genotip ve enflamatuvar proteinler ile spontan preterm doğum eylemi (sPTE) ve PPRM arasında ilişki olduğuna dair yayınlar mevcuttur (41,42). Bunun yanısıra servikal uzunluğu < 25 mm olan gebelerde PPRM gelişme riski mevcuttur (43).

2.1.4. Öngörü ve Önlem

Nulipar vakalarda gebelik esnasında yoğun çalışma, tıbbi komplikasyon mevcudiyeti, bakteriyel vajinozis, düşük VKİ, iki hafta içinde semptomatik komplikasyon ve servikal uzunluğun 25 mm'den kısa olması PPRM belirteci olarak kabul edilebilir. Multipar vakalarda düşük VKİ, daha önce EMR nedeni ile PTE öyküsü, servikal uzunluğun 25 mm'den kısa olması ve servikte fetal fibronektin (fFN) tespit edilmesi PPRM belirteci olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanımı, kötü beslenme, idrar yolu enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu risk faktörüne sahip hastalarda risk faktörlerinin düzeltilmesi ile beraber PPRM riskinin azalıp azalmayacağı bilinmezliğini korumaktadır.

Önceki gebeliğinde PPRM'a bağlı erken doğum eylemi öyküsü olan hastanın sonraki gebeliklerinde PPRM gelişme riski artmıştır. 23- 27. gebelik haftaları arasında PPRM öyküsü olan hastaların sonraki gebeliklerinde PPRM gelişme ihtimali % 27 iken; önceki gebeliğinde EMR öyküsü olan hastanın sonraki gebeliklerinde 28. gebelik haftasından önce PPRM gelişme olasılığı % 4,1-%13,5 olarak bildirilmiştir (27).

PPROM'dan şüphelenilen gebelerde servikovajinal fFN testi pozitifliği, klinik olarak anlamlı bir belirteçtir. Serviks uzunluğunun 25 mm'den kısa olması ve VKİ'nin 19,8'den düşük olması hem nulipar hem de multiparlarda PPRM riskini artırmaktadır. Pozitif fFN testi ve kısa servikal uzunluğa sahip nuliparlarda %16,7 oranında PPRM'a bağlı PTE gelişme riski bulunmaktadır. Önceki gebeliğinde EMR'ye bağlı erken doğum öyküsü olan multiparlarda, servikovajinal fFN testi pozitifliği ve servikal uzunluk kısalığı bulunan bir

gebenin diğer gebeliklerinde 35. gebelik haftasından önce PPROM'a bağlı erken doğum yapma ihtimali % 10,9 artmış olarak tespit edilmiştir (44) Servikal uzunlukta kısalma saptanan asemptomatik kadınlarda PTE'i ve PPROM 'u önlemek için progesteron tedavisi önerilmektedir. Bu nedenle servikal uzunluk taraması hem prediktif hem de terapötik nedenlerden dolayı potansiyel bir değere sahiptir (44).

C vitaminin EMR'i önlemesi ile ilgili veriler çelişkilidir ve sonuçlar C vitaminin bu amaçla kullanımını desteklememektedir. C ve E vitaminin birlikte kullanılmasının sPTE ve PPROM sonrası preterm doğumu azaltmadığı gösterilmiştir, tam tersi tedavinin 32. gebelik haftası öncesi PPROM sonrası preterm doğumu artırdığı gösterilmiştir (44). Bununla beraber C vitamini tek başına verildiğinde veya diğer takviyeler ile kombine edildiğinde membran dayanıklılığına negatif etkisi olduğu ve preterm doğum için artmış riske sebebiyet verdiği gösterilmiştir (45-46). Bu veriler ışığında C vitamini takviyesi PPROM hastalarında önerilmemektedir.

2.1.5.Klinik Seyir

PPROM'da membranların rüptür olduğu dönemden doğuma kadar olan dönem en önemli evredir. Bu latent dönem genelde, PPROM ne kadar erken gebelik haftasında meydana gelmiş ise o kadar uzun sürmektedir. 34. gebelik haftasından önce meydana gelen PPROM hastalarında %93'ünde bir haftanın içinde doğum meydana gelmektedir. Yatıştan hemen sonra doğum yapan gebeler hariç tutulursa konservatif tedavi ile bu hastaların % 50-60'ında doğum bir hafta geciktirilebilmektedir (10). Özellikle amniyosentez sonrası gelişen PPROM olgularında görülmekle birlikte hastaların çok az bir kısmında PPROM kendiliğinden düzelebilmektedir (11,12).

2.1.6.Maternal Komplikasyonlar

PPROM'da en sık görülen maternal komplikasyon koryoamniyonittir. Koryoamniyonit riski membran rüptürünün süresi uzadıkça artarken gebelik haftası ilerledikçe azalmaktadır (13). Gebelik haftası azaldıkça EMR'ye bağlı koryoamniyonit ve endometrit riski artmaktadır (koryoamniyonit riski %13-60; endometrit riski %2- 13) (14-15). Plasenta dekolmanına bağlı PPROM gelişebileceği gibi tam tersi PPROM'a bağlı plasenta dekolmanı meydana gelebilmektedir. PPROM'lu hastaların % 4-12'sinde plasenta dekolmanı gelişebilmektedir (16). PPROM'lu hastalarda nadir olarak görülen diğer maternal komplikasyonlar; dilatasyon küretaj gerektirecek ölçüde plasenta retansiyonu ve buna bağlı postpartum kanama (% 12), maternal sepsis (% 0,8) ve anne ölümüdür (% 0,14) (17).

2.1.7.Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

PPROM sonrası görülebilecek fetal komplikasyonların başlıcaları enfeksiyon ve umbilikal kord basısına veya plasenta dekolmanına bağlı fetal distrestir. Enfekte fetüsta sepsis, respiratuvar distres sendromu (RDS), erken başlangıçlı konvülziyon, intraventriküler kanama (IVK) ve periventriküler lökomalazi görülme sıklığı artmaktadır. PPRM'da en sık görülen fetal komplikasyon oligohidroamniyoza bağlı umbilikal kord basısıdır. Bu nedenle PPRM'da güven vermeyen NST nedeni ile acil doğum sıklığı artmaktadır. PPRM tanılı hastaların %1-2'sinde fetal ölüm saptanmaktadır (10).

PPROM süresi uzadıkça komplikasyon gelişme oranı artmaktadır. PPRM sonrası doğumu takibe yenidoğanlarda en sık RDS görülmektedir. PPRM sonrası doğum haftası ne kadar erken ise nekrotizan enterokolit (NEK), IVK ve sepsis görülme olasılığı artmaktadır. PPRM sonrası preterm doğan bebeklerde ciddi perinatal morbidite, kronik akciğer hastalığı, görme veya işitme bozukluğu, mental retardasyon, serebral palsi ve ölüm görülebilmektedir. Ancak 32. gebelik haftası ve üzeri doğumlarda fetal morbidite ve mortalite oranı oldukça azalmaktadır (47).

PPROM'a bağlı erken doğumda membranların intakt olduğu erken doğuma oranla yenidoğan sepsisi iki kat daha fazla görülmektedir (20). Yenidoğan enfeksiyonu amniyon sıvısında saptanan aynı organizmadan kaynaklanacağı gibi farklı türdeki organizmadan da kaynaklanabilir.

Başlıca görülebilecek fetal enfeksiyonlar sepsis, menenjit, konjenital pnömonidir. Çok erken gebelik haftasında doğan fetuslarda preterm doğum sonrası görülebilen serebral palsi, periventriküler lökomalazi, bilişsel bozukluk, nörogelişimsel bozukluk ve fetal ölüm özellikle membran rüptürü sonrası konservatif yaklaşım ile yönetilen PPRM sonrası gelişen koryoamniyonit olgularında daha sıklığı artmaktadır (21-22). Artmış amniyotik sıvı sitokin miktarı ve fetal sistemik enflamasyon mevcudiyeti PPRM, periventriküler lökomalazi ve serebral palsi ile ilişkili bulunmuştur (23).

PPROM yönetiminde antenatal steroid uygulanarak akciğer maturasyonunu sağlamak ve yenidoğan morbiditesini azaltmak için zaman kazanılmaya çalışılır. Pulmoner hipoplazi, oligohidroamniyoza bağlı olarak gebeliğin ikinci yarısında pulmoner gelişimin kanaliküler fazında terminal bronşiol ve alveol yetersizliğinden kaynaklanan ciddi bir komplikasyondur (24). Şiddetli RDS'ye ek olarak göğüs kafesinin küçük olması, inatçı pulmoner hipertansiyon, az havalanan akciğer pulmoner hipoplazinin bulgularıdır (48).

Pulmoner hipoplazi ikinci trimester PPROM'larda % 6 oranında görülür ve bu durum %70 ölümcül seyretmektedir (49). PPROM ile doğum ne kadar erken gebelik haftasında gerçekleşirse ölümcül pulmoner hipoplazi gelişme riski o kadar artmaktadır. 19. gebelik haftası öncesi PPROM'da, uzamış latent süreli PPROM'da % 50 oranında pulmoner hipoplazi görülmektedir (50). Pulmoner hipoplazi sıklığı 15-16. gebelik haftasında gelişen PPROM'da, ileri derece oligohidroamniyozlu PPROM hastalarında ve latent süresi 28 günden fazla olan PPROM'da % 74-82 oranında görülmektedir (51). Ölümcül pulmoner hipoplazi 26. gebelik haftasından sonra nadir görülür. (26). İkinci trimester içinde gelişen PPROM'da akciğer genişlemesini kısıtlayıcı deformiteler izlenebilmektedir. Bu tür deformiteler uzamış oligohidroamniyoz olgularının % 27'sinde görülebilmektedir (52).

2.2. Tanı ve Yönetim

2.2.1.Tanı

PPROM tanısı:

- Spekulum muayenesinde servikal kanaldan berrak sıvının görülmesi
- Vajina veya posterior forniks pH'sının 6-6,5'dan fazla olması
- Ferning belirtisi (Amnion sıvısının mikroskop incelenmesinde amnion sıvısında proteinlerin ve tuzların birleşmesi ile oluşan dallanan kristallerin görülmesi;)

PPROM'da görülen *N.gonorrhoea*, B grubu streptokoklar ve anaeroblar vajina pH'sını yükseltir. Vajina pH'sının 4,5'den yüksek olması halinde, vajina pH'sı 4,5 veya daha altında olan gebelere göre PPROM riski artmaktadır.

Alkali antiseptik kullanımı (vajinal duş), kan/semen kontaminasyonu ve bakteriyel vajinozis varlığında testte yanlış pozitiflik görülebilir. Minimal ve uzun süreli sızıntılarda spekulum muayenesinde, pH testi ve ferning testi yanlış negatif sonuç verebilir. İlk testin negatif gelmesi ancak klinik şüphenin devam etmesi durumunda hasta trendelenburg pozisyonuna alınıp test 1 saat sonra tekrar edilmelidir.

Ultrasonografide fetal üriner sistem anomalisi ve fetal büyüme kısıtlanması saptanmayan oligohidroamniyozlu gebelerde sadece amniyon mayi ölçümü tanı için yeterli değildir. Kesin tanı için ultrasonografi muayenesine ilave olarak vital bulgu ve laboratuvar sonucunun takibi de gereklidir.

PPROM tanısını doğrulamak için servikovajinal sıvıdan alınan örneklerden fetal fibronektin, alfa fetoprotein, prolaktin, insan koryonik gonadotropin, plasental α -mikroglobülin (PAMG-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma protein 1 proteinleri araştırılmış olsa da klinik pratikte kullanımı için uygun bir belirteç saptanamamıştır. PAMG-1, servikovajinal sıvıda teyit edilebilir ve kanamadan etkilenmez (53). Fakat PAMG-1'in doğum eylemindeki üç kadından birinde ve aynı zamanda membran rüptüründen şüphelenilmeyen yirmi kadından birinde pozitif bulunması klinik uygulanabilirliğini sınırlamaktadır (54).

2.2.2. Yönetim

PPROM tanılı hastada gebeliğin devam edip etmemesi kararı, acil doğum yaptırılması gerektiren bir durumun olup olmamasına, doğum ve takip kararı neticesinde olası fetal ve maternal risklerin belirlenip kâr ve zarar oranı hesaplanarak verilmelidir. Çok erken dönem PPRM tanısı alan hastalarda anne sağlığı göz ardı edilmemelidir. Takip esnasında latent süre boyunca intrauterin enfeksiyon riskinin yüksek olacağı öngörülüyorsa doğum planlanmalı; intrauterin enfeksiyon riski düşük öngörülüyorsa fetal akciğer matürasyonu tamamlanana kadar gebeliğin latent süresini uzatmaya gayret gösterilmelidir.

PPROM tanısı kesinleştiğinde ve doğum gerçekleştirilmek zorunda kalındığında yenidoğan ekibine detaylı bilgi verilmelidir. Doğum intrauterin enfeksiyon, koryoamniyonit, güven vermeyen NST, sepsis gibi sebeplerden herhangi biri endikasyon gösterilerek gerçekleştirilmiş ise bu durumla ilişkili yenidoğan ekibi bilgilendirilmelidir. PPRM tanısı ile takip edilen hastanın amniyon mayi gelmeye başladıktan doğuma kadar geçen süre yenidoğan ekibine bildirilmelidir. Doğuma kadar latent süre ne kadar uzun ise özellikle erken dönem PPRM'larda fetal komplikasyon gelişme riski o kadar artmaktadır. Servikovajinal bölgede GBS taşıyıcılığı olup olmadığı tespit edilmeli; eğer GBS taşıyıcılığı mevcut ise anovajinal kültür alınmalıdır.

Latent dönemde takip edilen ve doğumun başlaması istenmeyen gebelerde vajinal tuşeden kaçınılmalıdır. Vajinal tuşenin latent süreyi kısalttığı tespit edilmiştir (55). Vajinal tuşe yapılması gerekli ise asendan enfeksiyon gelişmesini önlemek için steril eldiven kullanılması önerilmektedir. Steril spekulum ile yapılan serviks muayenesi de serviks in açılma ve silinmesi hakkında bilgi verebilmektedir (56).

GBS taşıyıcılığı saptanan bir annede vertikal geçişi önlemek ve fetüsü erken yenidoğan sepsisinden korumak amacı ile;

- Penisilin G (IV) 5 milyon ünite; sonrasında her 4 saatte bir 2,5-3 milyon ünite) veya
- Ampisilin 2 gr (IV); sonrasında her 4 saatte bir 1 gr Ampisilin tedavisi uygulanmaktadır.

PPROM tanısı ile takipli hastaların GBS taşıyıcısı olup olmadığı kesin olarak bilinmiyor ise vertikal geçişi önlemek için profilaktik olarak antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Koryoamniyonit gelişirse veya GBS tanısı kesinleşirse tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle devam edilmesi daha uygundur. GBS taşıyıcı olmadığı kesinleşmiş ve yakın zamanda (5 hafta içinde) anovajinal kültürü negatif olan hastalara intrapartum antibiyotik tedavisi önerilmemektedir, çünkü bu tedavinin neonatal sepsis gelişmesi durumunda yenidoğana verilecek antibiyotiklere direnç gelişmesine yol açabileceği bildirilmiştir (57).

PPROM tanısı alan hastalar acil doğum endikasyonu gelişme riski göz önünde bulundurularak yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu hastanelerde takip edilmelidir.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG)'ne göre PPRM yönetimi;

a. Preterm olgular (24^{0/7} - 33^{6/7} gebelik haftası)

Bu gruptaki öneriler fetal akciğer maturasyonu biyokimyasal yöntemlerle teyit edilmediği müddetçe geçerlidir:

- İzlem tedavisi
- Kontrendikasyon yok ise doğuma kadar geçen süreyi uzatabilmek için antibiyotik uygulanması
- Tek kür kortikosteroid uygulanması
- GBS profilaksisi

Bu grupta magnezyum sülfatın nöroprotektif amaçlı kullanımı da profilaktik amaçlı düşünülebilir.

b. Viyabilite öncesi (24. gebelik haftası öncesi) olgular

Viyabilite ile ilgili karar kişiselleştirilmelidir. Gestasyonel yaş ve tahmini fetal ağırlık bir arada düşünülerek sağkalım öngörüsünde bulunulmalı ve hasta ve eşi bu konuda detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

- Aileye danışmanlık verilmesi ve görüşlerini alınması
- İzlem tedavisi veya doğum indüksiyonu kararı verilir
- Antibiyotik tedavisi 20^{0/7} haftalık aşamadan itibaren düşünülmelidir
- GBS profilaksisi her olguda önerilmemektedir [23^{0/7} hafta ve sonrasında

düşünülebilir]

- Kortikosteroid uygulaması her olguda önerilmemektedir

(23^{0/7} hafta ve sonrasında düşünülebilir)

- Tokoliz kullanımı her olguda önerilmemektedir (23^{0/7} hafta ve sonrasında düşünülebilir).

- Magnezyum sülfat nöroprotektif amaç ile her olguda önerilmemektedir (23^{0/7} hafta ve sonrasında düşünülebilir) (58).

Gebeliğin 32-34. haftası arasında genelde akciğer maturasyonunun geliştiği kabul edilir. Eğer maternal ve neonatal iyilik hali açısından arada kalındıysa ve akciğer maturasyonun gelişip gelişmediğinden emin olmak isteniyorsa aşağıdaki fetal pulmoner olgunlaşma kriterleri yol gösterici olabilmektedir. 32-34. gebelik haftası arasında akciğer maturasyonu tamamlanmamış olarak tespit edilir ise antenatal kortikosteroid tedavisi planlanabilir.

Fetal pulmoner olgunlaşma için ACOG tarafından kabul edilen kriterler (59);

1. Lesitin / sfingomyelin (L/S) oranının 2,1'den büyük olması
2. Fosfatidilgliserol varlığı
3. Test to Determine Fetal Lung Maturity (TDx-FLM- fetal akciğer matürite testi) sonucunun gram albümin başına 70 mg'lik sürfaktan gösterilmesi
4. Diyabetik olmayan hastalarda 500 ng/mL veya daha fazla olması satüre fosfatidilkolin seviyesi (pregestasyonel diyabet tanılı hastalarda > 1000 ng/mL)
5. Lameller cisimcik sayımının 30.000 μ L'yi aşması

Fetal akciğer maturasyonun değerlendirilmesi için vajinadaki amniyon sıvı göllenmesinden örnek alınabilir. PPRM hastalarında membranların rüptüre olmasına bağlı olarak oligohidroamniyoz gelişebileceği için amniyosentez esnasında fetus veya umbilikal kord yaralanması görülebilmektedir (27). Membranlar intakt iken vajinadan alınan yıkama sıvısında pulmoner fosfolipit saptanamaz (60).

Fetal akciğer maturasyon testleri amniyotik sıvıda kan veya mekonyum bulunması halinde yanlış sonuç verebilmektedir. Amniyon sıvısında mekonyum ve kan tespit edilmesi durumunda acil doğum planlanmalıdır.

23-31. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde ciddi nörolojik sekeller, uzun dönem komplikasyonlar ve ölüm görülebilmektedir. Gebelik süresince koryoamniyonit, fetal distress, aktif vajinal kanama gibi acil doğumu gerektiren durumlar oluşmadıkça 34. gebelik haftasına kadar gebelik takip edilmelidir. Uzun latent süresinde oligohidroamniyoza bağlı

umbilikal kord basısı olabilmektedir. Bu nedenle günlük NST takibi ile fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Uzamış yatak istirahati derin ven trombozu (DVT) riskini artırmaktadır (61). Bu hastalarda varis çorabı kullanımı, profilaktik doz antikoagülan ve egzersiz önerilmektedir.

PPROM'da koryoamniyonit tanısını erken dönemde saptamak önemlidir. Yapılan bir çalışmada aynı gebelik haftasında doğan koryoamniyonit tanısı alan bebeklerde koryoamniyonit tanısı olmayan bebeklere göre perinatal ölüm, İVK ve yenidoğan sepsisinde 2- 4 kata kadar artış bildirilmiştir (14). Koryoamniyonit tanısını maternal ateş, uterin hassasiyet ve/ veya maternal taşikardi desteklemektedir. Kortikosteroit yapıldıktan sonraki 5-7 gün içinde lökosit değerlerinde yalancı bir artış olabilmektedir. İntrauterin enfeksiyon tanısı için anneden amniyosentez yapılabilir (62). Doğumdan önce annenin geniş spektrumlu antibiyotik kullanması yenidoğan sepsisi sıklığını azaltmaktadır (27).

Kortikosteroit Tedavisi

Tedavide betametazon veya deksametozon kullanılmaktadır. Betametazon 12 mg IM 24 saat ara ile 2 doz, deksametozon 6 mg her 12 saatte 1; 4 doz olarak uygulanmaktadır. Antenatal kortikosteroit kullanımı NEK, RDS, İVK, perinatal ölüm ve uzun dönem nörolojik morbidite riskini azaltmaktadır (27). PPRM sonrası antenatal kortikosteroit kullanımının RDS gelişimini %35'den % 20'ye; İVK gelişimini %15,9'dan % 7,5'a NEK gelişimini % 4,6'dan % 0,8'e azalttığı gösterilmiştir (63). Kortikosteroit tedavisinin maternal ve yenidoğan enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisi, PPRM tanısı alan hastalarda asendan enfeksiyon ve koryoamniyonit gelişimini önlemek, varsa enfeksiyonu tedavi etmek, yenidoğanı ve anneyi sepsisinden korumak amacıyla kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda antibiyotik tedavisinin koryoamniyonit gelişimini azalttığı ve latent süreyi uzattığı gösterilmiştir (64,65). Antibiyotik tedavisinin doğumu takiben yenidoğanda enfeksiyon riskini ve yenidoğanın oksijen ve sürfaktan tedavisine ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. (64,65).

PPROM'un konservatif tedavisinde eritromisin veya ampisilin-amoksisilin klavulonik asitin 7 gün boyunca paranteral veya oral kullanımının gebelik süresini uzattığı gösterilmiştir. Potansiyel yan etkileri nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (66,67).

Nöroproteksiyon için Magnezyum Sülfat Tedavisi

Magnezyum sülfat (MgSO₄) uygulanması, 32. gebelik haftasından önce doğum

yapması öngörülen PPROM tanısı alan hastalarda önerilmektedir. Bu tedavi ile erken gebelik haftasında dünyaya gelen bebeklerde uzun dönemde olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir (68,69).

Tokolitik Tedavisi

PPROM sonrası profilaktik olarak aktif doğum eylemi başlamadan önce tokolitik tedavi başlanmasının gebelik süresini kısa süreli olarak uzattığı gösterilmiştir (70). Fakat aktif doğum eylemi başladığında verilen tokolitik tedavi fayda sağlamamaktadır. Tokolitik tedavinin amaçlarından biri antenatal kortikosteroit tedavisi için zaman kazanmaktır. Haftalık progesteron tedavisinin PPROM'da doğum eylemini geciktirmediği görülmüştür (71).

Servikal Serklaj

Servikal serklaj uygulanan gebeliklerin %25'inde, acil serklaj uygulanan gebeliklerin %50'sinde PPROM meydana gelmektedir (72). PPROM geliştikten sonra serklaj alınmaz ise yenidoğan mortalitesinin arttığı ve sepsisten ölüm gerçekleştiği saptanmıştır (72). Bu nedenle serklaj işlemi sonrası PPROM gelişmesi halinde serklaj ipinin alınması önerilmektedir.

2.3. Grup B Streptokoklar

2.3.1. Genel Özellikler

Sindirim sisteminde yaygın olarak bulunan grup B streptokoklar her yaşta insanda hastalık oluşturma açısından risk teşkil etmektedir. Yetişkinlerde bakteriyemi, osteomyelit, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olmaktadır (73).

Annenin rektovajinal florasında GBS kolonizasyonu sonucu yenidoğan bebekler de bu bakteri ile enfekte olabilmektedir. Bu durum yenidoğan bebeklerde pnömoni, sepsis ve menenjit gibi hayatı tehdit edecek hastalıklar oluşturabilmektedir. GBS kolonizasyonu oluşma riski yüksek annelere profilaktik amaçlı başlanan antibiyoterapi yenidoğan bebeklerde oluşacak neonatal riskleri azaltmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonlar gebelikte sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. GBS; koryoamniyonit, pyelonefrit, sepsis gibi anne ve bebek hayatını tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hamile kadınların %20-25'de vajinal ve rektal GBS kolonizasyonu bildirilmiştir. GBS erken başlangıçlı neonatal sepsisin en önemli nedenidir (27).

Grup B Streptokokların, obstetrik komplikasyonları aşağıda detaylandırılmıştır.

2.3.2. Maternal Komplikasyonlar

GBS ile kolonize olan gebeliklerde koryoamniyonit ve postpartum endometrit riski artmıştır. GBS, sezaryen sonrası yara yeri enfeksiyonlarına sebep olabilmektedir. GBS gebelikte alt idrar yolu enfeksiyonlarının %2-3'ünün nedenidir (74).Yapılan bir çalışmada GBS enfeksiyonu nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu geçiren 27-31. gebelik haftaları arası gebelerden bir kısmına penisilin tedavisi verilmiş, bir kısım ilaçsız takip edilmiştir. Tedavi edilen grupta kontrollere göre hem PPRM hem de PTE gelişme riski belirgin derecede azalmış olarak bulunmuştur (27).

GBS enfeksiyonu tanısında altın standart bakteriyolojik kültürdür. Kültür için örnekler vajina ve rektumdan alınmalıdır. GBS tanısında kullanılabilir yöntemler (74);

Gram boyama

Kültür

Antijen saptama

DNA probu

2.3.3. Neonatal Komplikasyonlar

Yenidoğan GBS enfeksiyonu erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılabilir.

Yenidoğan GBS enfeksiyonlarının % 80-85'i erken başlangıçlıdır ve annede GBS kolonizasyonu sonrası enfeksiyonun bebeğe geçmesi sonucu oluşur

Erken başlangıçlı enfeksiyonun ana sebeplerinin başında PPRM gelmektedir. Erken başlangıçlı enfeksiyon; şiddetli pnömoni ve şiddetli sepsise neden olabilmektedir. Preterm doğumda neonatal mortalite %25,term doğumda mortalite % 5 oranındadır (75).Yenidoğan geç başlangıçlı GBS enfeksiyonu hem dikey hem de yatay geçiş sonucu oluşabilmektedir. Yenidoğan bebeklerde menenjit, pnömoni, bakteriyemi gibi hastalıklar ile bulgu vermektedir.

2.3.4. Korunma

Gebelik takibinde 35. ve 37. gebelik haftalarında vajinal ve rektal kültür örneklemelerinin alınması önerilmektedir. Bu örneklem sonucu GBS saptanan gebelerde intrapartum antibiyotik tedavisi önerilmektedir (75,76).

Penisilin alerjisi yok ise:

- Penisilin G IV 5 milyon ünite (başlangıç dozu) ve doğuma kadar her 4 saatte bir 2,5-3 milyon ünite veya Ampislin 2 gr IV (başlangıç dozu) doğuma kadar her 8 saatte 1 gr IV

Penisilin alerjisi var ise:

- Sefazolin 2 gr IV (başlangıç dozu) sonra doğuma kadar 8 saatte bir 1 gr IV veya
- Klindamisin 900 mg IV 8 saatte 1 veya
- Vankomisin doğumdan önce 12 saatte bir 1 gr IV önerilmektedir.

İntrapartum GBS Profilaksisi Endikasyonları;

- İnvaziv GBS hastalığı tanısı alan yenidoğan öyküsü
- Mevcut gebeliğin herhangi bir trimesterinde GBS bakteriürisi
- Mevcut gebeliğin son haftalarında (35-37. gebelik haftası) pozitif GBS vajinal- rektal tarama kültürü
- Doğum eyleminin başlangıcında bilinmeyen GBS durumu (kültür yapılmamış, tanımlanmamış veya bilmeyen sonuç) ve aşağıdaki risk faktörlerinden birinin mevcudiyeti;
 1. 37. gebelik haftasından önce doğum yapmak
 2. Amniyotik membran rüptürü >18 saat
 3. İntrapartum sıcaklık > 38 °C
 4. GBS için intrapartum Nükleik Asit Ampifikasyon Testi (NAAT) pozitifliği
- GBS için intrapartum NAAT testi negatif olsa dahi yukarıdaki intrapartum risk faktörünün birinin varlığı
- Doğum eyleminin başında kültür yapılmamış (tamamlanmamış veya bilinmeyen sonuç) ve aşağıdaki intrapartum risk faktörlerinden herhangi birinin bulunması;
 1. 37. gebelik haftasından önce doğum yapmak

2. Amniyotik membran rüptürü >18 saat
3. İntrapartum sıcaklık > 38 °C
4. GBS için intrapartum NAAT pozitifliği

İnapartum GBS Profilaksisinin Gerekmediği Durumlar:

- Önceki gebelikte GBS ile kolonizasyon öyküsü
- Önceki gebelikte GBS bakteriüri öyküsü
- Mevcut gebeliğin sonlarında intrapartum risk faktörlerinden bağımsız olarak negatif vajinal ve rektal GBS tarama kültürü
- GBS kolonizasyonundan ve gebelik yaşından bağımsız olarak bozulmamış amniyotik membranı olan gebede eylem başlamadan sezaryen ile doğum yapılması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 2021/188 protokol numarası ile gerekli onay alınmıştır. Bütün katılımcıların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

3.1.Çalışma Popülasyonu

Bu tez çalışması prospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada Nisan 2021 ve Eylül 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, hasta grubu olarak klinik olarak PPRom tanısı almış 24.-34. gebelik haftaları arasında 40 gebe ve kontrol grubu olarak ek hastalığı bulunmayan 24-37. gebelik haftaları arasında 60 gebe dahil edilmiştir. Standart bir form hazırlanarak her hasta ve kontrolden anamnez alınmış ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

PPROM tanısı konmuş hasta grubunun dahil edilme kriteri; 24 -34. gebelik haftaları arası ve membranların erken rüptüre olmasıdır.

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri; 24-37. gebelik haftaları arasında ek bir hastalığın (preeklampsi, diyabet, hipertansiyon gibi) olmamasıdır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; hasta grubunda çok erken dönem (16-23^{6/7}) PPRom tanısı almış gebelikler, 37. gebelik haftasından sonra EMR tanısı almış gebelikler, kontrol grubunda herhangi ek bir hastalığın mevcut olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan sayısı, meslek, yaşadığı yer, ailenin toplam geliri, ailede bireysayısı, son adet tarihine göre gebelik haftası, gebelik öncesi vajinit, gebelik öncesi pelvik enflamatuvar hastalık, gebelikte vajinit, gebelikte vajinal akıntı, vajinal kaşıntı, vajinal yanma, disparoni, dizüri mevcudiyeti, vajinal duş, kronik hastalık, preterm doğum öyküsü, sigara kullanımı, gebelik öncesi kullanılan kontraseptif yöntem sorgulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gönüllerin gebelik esnasında kilo ve boy ölçümü, ultrasonografik muayenede fetal biyometrik ölçüm, fetal amniyotik mayi miktarı, fetal umbilikal arter direnci belirlenmiştir.

Gebelikteki maternal komplikasyonlar (sepsis, koryamniyonit, endometrit, yara yeri enfeksiyonu, plasenta dekolmanı, umbilikal kord prolapsusu, pulmoner emboli, mekonyumlu amniyon mayi), hasta grubunda PPRom ile doğum arasında geçen süre, doğumun şekli, doğum haftası, yenidoğanın doğum kilosu, doğum anındaki 1. ve 5. dakika

Apgar skoru, neonatal yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olup olmadığı, neonatal komplikasyon varlığı (sepsis, RDS, NEK, İVK, ROP, konvülsiyon) ve neonatal antibiyoterapi alıp almadığı sorgulandı.

3.2.Mikrobiyolojik Değerlendirme

Mikrobiyolojik inceleme için her hastadan iki vajinal ve bir rektal sürüntü örneği alındı. Vajinal örneklerden biri aerop kültür için diğeri Trichomonas polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışılmak üzere transport besiyerine (HC2 DNA collection device specimen transport medium QIAGEN, Almanya) alındı ve çalışmanın yapılacağı zamana kadar -20°C de saklandı. Mikroskopik inceleme için iki yayma preparatı hazırlandı. Bu preparatlardan biri Gram boyaması yapılarak Nugent skorlama için incelendi diğeri preparat ise ileri incelemeler için yedek olarak saklandı.

3.2.1. Gram Boyama

Tüm preparatlar metanol ile fikse edildi. İyice kurutulduktan sonra, Kristal viyole boyası ile tüm preparatı kapatacak şekilde 1 dk boyandı. Distile su ile yıkama işleminden sonra Lugol çözeltisi ile 1dk bekletilerek boyanın fiksasyonu sağlandı. Distile su ile yıkama işleminden sonra renksizleştirme işlemi için Aseton alkol ile 10-15 sn muamele edildi. Hemen distile su ile yıkanarak kontrast renk olarak Safranin ile 1 dk boyandı. Distile su ile yıkayıp kurumaya bırakılan preparatlar 100 X objektifle immersiyon yağı kullanarak incelendi.

3.2.2.Nugent Skorlama

Her preparat en az 5-6 dakika tüm preparatı temsil edecek mikroskop sahası kadar gezilerek değerlendirme yapıldı.

3.2.3. Aerop Kültür

Vajinal sürüntü örnekleri kanlı agar, çikolatamsı agar, eozin metilen blue (EMB) agar ve mantarlar için Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine ekim yapıldı. Desikatör kullanılarak %5-10 karbondioksitli ortamda 35°C’de 48 saat inkübe edildi. Rektal sürüntü örnekleri Salmonella-Shigella Agar (SS Agar), EMB Agar, SDA ve Kanlı Agar (KA) besiyerlerine ekim yapıldı. 18-20 saat 35°C’de inkübe edildi. Mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler kullanılarak yapıldı.

Trikomonas vaginalis PZR

Çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C'de Transport besiyerinde saklanan sürüntü örnekleri ticari kit kullanılarak (QIAamp DNA mini kit QIAGEN, Almanya) nükleik asit izolasyonu üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı. Örneklere ait Nükleik asitler PZR çalışmasına kadar -20 °C'de bekletildi.

PZR amplifikasyonu: Romyantseva ve ark.'nın (77) çalışmalarında kullandıkları primer ve prop kullanılarak Real-Time PZR (Rotor Gene, QIAGEN, Germany) çalışıldı.

Primerler ve Prop (CY5.5 işaretli)

TGT CGA ACA TTG GTC TTA CCC TCA GTT CCA

GTA CTT ACG CTT GGA GAG GAC ATG

(CY5.5)- CGC ACT CAT GAC GAA CGA AGA AGG GTG CG-(BHQ3)

Amplifikasyon şartları

Hold: 95 °C/15 min

5 Cycles: 95 °C/5 s; 60 °C/20 s; 72 °C/15 s

40 Cycles: 95 °C/5 s; 60 °C/20 s (detection); 72 °C/15 s

Sonuçları değerlendirme: 5. siklustan sonra ve 32. siklustan önce sinyal veren eşik değerinin üzerindeki örnekler pozitif olarak değerlendirildi.

3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 24 ile analiz edildi. Verilerin dağılımı görsel olarak histogram ile sayısal olarak ise Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal veriler normal dağılım durumlarına göre Student's t test veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik verilerin analizi ki kare test ile yapıldı. Çok değişkenlikli analizde lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya 40 PPRÖM tanısı alan hasta ve 60 ek hastalığı olmayan kontrol gebe olmak üzere toplam 100 gebe dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 30,4; kontrol grubunun yaş ortalaması 29,7 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların VKİ'leri değerlendirildiğinde ise hasta grubun VKİ ortalaması 26,1 kg/m² ve kontrol grubun VKİ ortalaması 26,6 kg/m² olarak hesaplanmıştır ve gruplar arasında bu açıdan da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Yaş (yıl) [†]	30,4±5,9	29,7±4,7	0,082
Gravida [‡]	2 (0-6)	2 (1-8)	0,624
Parite [‡]	0 (0-5)	1 (0-3)	0,439
Abort [‡]	0 (0-3)	0 (0-3)	0,475
Yaşayan [‡]	0 (0-5)	1 (0-5)	0,553
VKİ [†]	26,1±5,2	26,6±4,0	0,110
Sigara kullanımı			0,078
Var	5 (12,5)	2 (3,33)	
Yok	35 (87,5)	58 (96,7)	
Meslek			0,472
Çalışan	10 (25)	19 (31,6)	
Çalışmayan	30 (75)	41 (68,4)	
Aylık ortalama gelir			0,326
<5000	24 (6)	30 (50)	
>5000	16 (40)	30 (50)	
Aile nüfusu			0,671
≤4	32 (80)	50 (83,3)	
≥5	8 (20)	10 (16,7)	
Yaşadığı yer			0,297
Kent	34 (85)	55 (91,6)	
Kırsal	6 (15)	5 (8,4)	

VKİ: Vücut kitle indeksi

[†]Student's t testine göre ortalama±SD

[‡]Mann-Whitney U testine göre ortanca (minimum-maksimum)

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Gebelik öncesi vajinit öyküsü, vajinal duş alışkanlığı ve dispareni şikayeti PPRÖM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma popülasyonunun semptom ve özgeçmiş özellikleri

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Gebelik öncesi vajinit öyküsü			0,025*
Var	5 (12,5)	1 (1,67)	
Yok	35 (87,5)	59 (98,3)	
Gebelikte vajinit			0,771
Var	1 (2,5)	1 (1,67)	
Yok	39 (87,5)	59 (98,3)	
Preterm eylem öyküsü			0,496
Var	3 (7,5)	7 (11,7)	
Yok	37 (82,5)	53 (88,3)	
Vajinal duş alışkanlığı			0,011*
Var	13 (32,5)	7 (11,7)	
Yok	27 (67,5)	53 (88,3)	
Disparoni			0,001*
Var	9 (22,5)	1 (1,67)	
Yok	31 (77,5)	59 (98,3)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Çalışma popülasyonunun, çalışma için gereken örneklerin alındığı dönemdeki ultrasonografi ve Doppler ultrasonografi bulgularına bakıldığında umbilikal arter PI, PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptanırken, beklendiği üzere amniyotik sıvı endeksi (AFİ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunun gebelik ve doğum ile ilişkili bulguları

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Ublical arter PI	1,04±0,24	0,91±0,14	0,04*
AFİ			< 0,01*
Azalmış	23 (57,5)	3 (5)	
Normal	17 (42,5)	57 (95)	
Doğum şekli			0,473
NVD	4 (14,8)	2 (8,3)	
C/S	23 (85,2)	22 (91,7)	
Dekolman			0,125
Var	2 (5,8)	0 (0)	
Yok	32 (94,2)	39 (100)	
Koryoamnionit			0,058
Var	3 (8,8)	0 (0)	
Yok	31 (91,2)	39 (100)	
Yara yeri enfeksiyonu			0,287
Var	1 (2,9)	0 (0)	
Yok	33 (97,1)	38 (100)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Yenidoğana ait sonuçlar açısından hastanemizde doğum yapmamış olan hastalara telefon ile ulaşılarak bilgiler edinilmiş olup, hasta grubunda 27 hastaya ve kontrol grubunda 24 gönüllüye ulaşılabilmektedir.

Doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, hiperbilirubinemi, RDS, ROP, antibiyotik ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış (YDYBÜ) ihtiyacı, PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yenidoğana ait sonuçlar

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Doğum haftası [‡]	31,3±2,3	37,7±2,3	0,00*
PPROM haftası [‡]	29,7±3,64	-	-
Doğum kilosu (gr) [‡]	1676,2±682,2	3037,2±648,9	0,00*
Apgar 1 [†]	8 (7-8)	8 (7-8)	0,018*
Apgar 5 [†]	10 (8-10)	10 (8-10)	0,005*
Sepsis			0,05
Var	4 (14,8)	0 (0)	
Yok	23 (85,2)	24 (100)	
RDS			0,000*
Var	16 (59,2)	1 (4,2)	
Yok	11 (40,8)	23 (95,8)	
Hiperbilirubinemi			0,000*
Var	16 (59,2)	1 (4,2)	
Yok	11 (40,8)	23 (95,8)	
ROP			0,014*
Var	6 (22,2)	0 (0)	
Yok	21 (77,8)	24 (100)	
NEK			0,341
Var	1 (3,7)	0 (0)	
Yok	26 (96,3)	24 (100)	
Antibiyotik ihtiyacı			0,000*
Var	24 (88,8)	1 (4,2)	
Yok	3 (11,2)	23 (95,8)	
YDYBÜ ihtiyacı			0,000*
Var	25(92,5)	5 (20,8)	
Yok	2 (7,5)	19 (79,2)	

[‡]Student's T testine göre ortalama±SD

[†]Mann-Whitney U testine göre ortanca (minimum-maksimum)

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Vajinal örneklerinin mikroskopik analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak Nugent skoruna göre bakteriyel vajinozis (BV) ve ara flora olarak saptanan olgu sayısı PPRM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış bulunmuştur ($p=0,019$) (Tablo 4.5).

PPROM hastalarında GBS pozitifliği %17,5 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda bu oran %10 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.5. Çalışma popülasyonuna ait vajinal örnekleme sonuçları

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Nugent skoru			0,019*
BV yok	12 (30)	35 (58,3)	
Ara flora	20 (50)	19 (31,7)	
BV	8 (20)	6 (10)	
GBS n(%)			0,275
Var	7 (17,5)	6 (10)	
Yok	33 (82,5)	54 (90)	
Candidan(%)			0,491
Var	12 (30)	22 (36,7)	
Yok	28 (70)	38 (63,3)	
Stafilokok n(%)			0,713
Var	10 (25)	17 (28,3)	
Yok	30 (75)	43 (71,7)	
E.coli n(%)			0,218
Var	1 (2,5)	0 (0)	
Yok	39 (87,5)	60 (100)	
Trikomonas n(%)			0,169
Var	4 (10)	2 (3,33)	
Yok	36 (90)	58 (96,7)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Çalışma popülasyonunun rektal örneklerinin mikroskopik analizi an sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma popülasyonunun rektal örnekleme sonuçları

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=60)	<i>p</i>
Enterokok			0,253
Var	4 (10)	11 (18,3)	
Yok	36 (90)	49 (81,7)	
Candida			0,724
Var	5 (12,5)	9 (15)	
Yok	35 (87,5)	51 (85)	
Stafilokok			0,669
Var	3 (7,5)	6 (10)	
Yok	37 (82,5)	54 (90)	
Shigella			1,00
Var	2 (5)	3 (5)	
Yok	38 (95)	57 (95)	
Klebsiella			0,218
Var	1 (2,5)	0 (0)	
Yok	39 (87,5)	60 (100)	
Bacillus cereus			0,338
Var	2 (5)	1 (1,7)	
Yok	38 (95)	59 (98,3)	
Proteus vulgaris			0,532
Var	1 (2,5)	3 (5)	
Yok	39 (87,5)	57 (95)	
Salmonella			0,243
Var	0 (0)	2 (3,3)	
Yok	40 (100)	58 (96,7)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

Tüm çalışma popülasyonu ele alındığında GBS varlığı RDS ve hiperbilirubinemi sıklığını artırıyor gibi görünmekle birlikte kontrol grubu çıkartıldığında neonatal sonuçlar açısından fark saptanmamıştır, bu da sonuçların prematürite kaynaklı olduğunu göstermektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup B streptokok varlığının neonatal sonuçlara etkisi

	GBS pozitif n=10	GBS negatif n= 41	<i>p</i>
YDYBÜ ihtiyacı			0,423
Var	7 (70)	23 (56,1)	
Yok	3 (30)	18 (43,9)	
Neonatal sepsis			0,777
Var	1 (10)	3 (7,3)	
Yok	9 (90)	38 (92,7)	
RDS			0,046*
Var	6 (60)	11 (26,8)	
Yok	4 (40)	30 (73,8)	
Hiperbilirubinemi			0,006*
Var	7 (70)	10 (24,4)	
Yok	3 (30)	31 (75,6)	
ROP			0,367
Var	2 (20)	4 (9,8)	
Yok	8 (80)	37 (90,2)	
NEK			0,618
Var	0 (0)	1 (2,4)	
Yok	10 (100)	40 (97,6)	
Antibiyotik ihtiyacı n(%)			0,139
Var	7 (70)	18 (43,9)	
Yok	3 (30)	23 (56,1)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

GBS'nin PPROM tanısı alan hastalara etkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık hiperbilirubinemide görülmektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. PPROM olan hastalarda grup B streptokok varlığının neonatal sonuçlar ile ilişkisi

	GBS pozitif n=7	GBS negatif n=20	<i>p</i>
YDYBÜ ihtiyacı			1,00
Var	7 (100)	18 (90)	
Yok	0 (0)	2 (10)	
Neonatal sepsis			1,00
Var	1 (14,3)	3 (15)	
Yok	6 (85,7)	17 (85)	
RDS			0,183
Var	6 (85,7)	10 (50)	
Yok	1 (14,3)	10 (50)	
Hiperbilirubinemi			0,022*
Var	7 (100)	9 (45)	
Yok	0 (0)	11 (55)	
ROP			0,633
Var	2 (28,5)	4 (20)	
Yok	5 (71,5)	16 (80)	
NEK			1,00
Var	0 (0)	1 (5)	
Yok	7 (100)	19 (95)	
Antibiyotik ihtiyacı			0,545
Var	7 (100)	17 (85)	
Yok	0 (0)	3 (15)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir

5.TARTIŞMA

Gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünü komplike eden ve tüm preterm doğumların %25-30'unu oluşturan PPROM'un patofizyolojisi hala net değildir (78). Ancak, fosfolipaz A₂, fosfolipaz C ve endotoksin gibi bakteriyel ürünler ve sitokin kaskadının patofizyolojide önemli etkisi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (79,80).

Bu çalışmada PPROM olan grup ile kontrol grubu arasında GBS kolonizasyonu pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. PPROM hasta grubunda vajinal GBS kolonizasyonu pozitifliği %17,5 ve kontrol grubunda ise %10 olarak saptanmıştır. Kadınların ortalama %10-30'unda vajinal ve/veya rektal GBS kolonizasyonu bildirilmiştir (81). Ganor-Paz ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada vajinal GBS kolonizasyonu pozitifliği %18,1 olarak bildirilmiştir (82). Bununla birlikte PPROM olan gebelerde vajinal GBS kolonizasyon oranını %14 ve %9 gibi daha düşük oranlarda bildiren çalışmalar da mevcuttur (83,84).

GBS kolonizasyonunun, amniyotik epiteldeki sitokeratin ağında disfonksiyona neden olarak PPROM'u tetiklediği öne sürülmüştür (85). Bununla birlikte GBS erken doğuma ya da PPROM'a sebep olup olmadığı konusunda literatürde çelişkili sonuçlar vardır. GBS'nin PPROM ve prematürite riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (86, 87) tam tersi bir ilişki göstermeyen çalışmalar da vardır (88,89).

Bu tez çalışmasında GBS kolonizasyonu ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişki incelendiğinde, GBS pozitif olan hastalarda RDS ve hiperbilirubinemi riski daha yüksek saptanmıştır. Ancak çok değişkenlikli analiz neticesinde bu farklılığın ortadan kalkması bu farklılığın prematürite kaynaklı olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada GBS kolonizasyonunun sepsis ile ilişkisi gösterilememiştir. Literatüre bakıldığında GBS kolonizasyonu, maternal ve neonatal sepsis ile ilişkilendirilmektedir (90-92).

Bu çalışmada PPROM grubunda plasenta dekolmanı, endometrit ve koryoamnionit gibi komplikasyonlar kontrollere göre daha fazla bulunmuş olsa da bu fark muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır. Buna karşın literatürde PPROM'un plasenta dekolmanı ve koryoamnionit riskini artırdığı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (93-98). Bu tez çalışmasında özellikle koryoamnionit riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olmamasının bir sebebi de hastalara uygulanan profilaktik antibiyotik tedavisi olabilir.

PPROM tanısı alan hastalarda doğuma kadar geçen süre olan latent süreye bakıldığında, GBS kolonizasyonu pozitif olan hastalarda ortalama 10 gün (1-90 gün) latent süre tespit edildi, GBS kolonizasyonu olmayan hastalarda ise bu süre 4,5 gün (0-135 gün)

olarak bulundu. Ganor-Paz ve ark.'nın gerçekleştirdikleri bir çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GBS pozitif olan hastalarda latent süre daha uzun bulunmuştur (82). Zilberman ve ark.'nın yürüttükleri çalışmada da GBS kolonizasyonu pozitif olan ile GBS negatif olan grup arasında latent süre açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (99). Alvarez ve ark. , GBS pozitifliği olan hastalarda belli bir süre antibiyotik tedavisi uygulanması ile bu kolonizasyonun eradike edildiğini bildirmişlerdir (91). Antibiyoterapi, koryoamnionit gelişme riskini azaltarak doğuma kadar olan süreyi uzatmaktadır ayrıca neonatal pnömoni ve sepsis riskini de azaltmaktadır (100,101).

Neonatal olumsuz sonuçlar incelendiğinde, bu çalışmada PPRM olan grupta 1. ve 5. dakika Apgar skorları daha düşük saptanırken, RDS, ROP ve hiperbilirubinemi oranı daha fazla bulunmuştur. PPRM olan hastalar kontrol grubuna göre daha erken gebelik haftalarında doğum yaptıklarından bu beklenen bir sonuçtur. Ancak PPRM grubunda GBS varlığına göre subgrup analizi yapıldığında ise yalnızca hiperbilirubinemi riski GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ganor-Paz ve ark. yaptığı çalışmada erken dönem neonatal olumsuz sonuçlar açısından GBS pozitif ve negatif olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir (82). Alvarez ve ark.'nın çalışmasında da neonatal sepsis açısından GBS varlığının olumsuz etkisi gösterilememiştir (91). Yeterli ve uygun antibiyoterapi uygulandığında maternal GBS kolonizasyonu pozitifliğinin neonatal sonuçları olumsuz etkilemediği sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada BV tanısı, Nugent skoruna göre konulmuştur. PPRM grubunda Nugent skoruna göre ara (intermediate) flora ve BV tanısı alan hastaların toplam sayısı PPRM grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur. Nguyen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PPRM hasta grubunda Nugent skoruna göre saptanan BV sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur (102). Benzer şekilde BV olan hastalarda PTE ve PPRM riskinin daha yüksek olduğunu bildiren başka çalışmalar da vardır (103,104). Nakubulwa ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise BV tanısı gram boyama ile konulmuş olup PPRM grubunda hiç bir hastada BV tanısı konulmamıştır. Bu nedenle PPRM ile BV arasında bir ilişki olmadığı bu çalışmada bildirilmiştir (105). Bu çalışmaya dahil edilen toplam 174 hastanın yalnızca 2'sinde BV tanısı konulmuş olması, BV tanısı için kullanılan yöntem ile ilişkili olabilir.

Normal vajinal mikrobiyotadaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan BV'nin, bazı vajinal temizlik alışkanlıklarının bir sonucu olabileceği konusu literatürde yer bulmuştur. Vajinal duş, vajinal temizlik ürünleri gibi ürünlerin kullanımı ile BV, BV ile de

preterm doğum ya da PPRM arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (106,107). Bu tez çalışmasında da vajinal duş alışkanlığı sıklığı PPRM grubunda %32,5 iken kontrol grubunda %11,7 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

Bu tez çalışmasında hasta grubunda vajinal kandidiyaz sıklığı %30 iken kontrol grubunda % 36,7 bulunmuş olup hasta ve kontrol grubunda *Candida* varlığı açısından da istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde vajinal mantar enfeksiyonları ile preterm doğum ve PPRM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Vajinal kandidiyazın enflamatuvar sitokinler üzerinden membran rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir (108). Ancak mantar enfeksiyonlarının preterm doğum ya da PPRM'a sebep olduğu konusundaki kanıtlar yeterli değildir (109). Nguyen ve ark.'nın yaptığı çalışmada vajinal kandidiyaz ile PPRM arasında ilişki saptanmamıştır (102). Benzer şekilde vajinal kandidiyaz varlığının PPRM için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (110). Bazı çalışmalarda ise PPRM grubunda vajinal kandidiyaz enfeksiyon sıklığı kontrol grubuna göre daha az saptanmıştır (105,111). Roberts ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise vajinal kandidiyaz tedavisinin preterm doğum ve PPRM riskini azalttığı gösterilmiş ve indirekt olarak da olsa vajinal kandidiyazın PPRM için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (112).

Bu çalışmada vajinal trikomonyaz enfeksiyonu açısından bakıldığında PPRM grubunda vajinal trikomonyaz sıklığı %10, kontrol grubunda ise %3,33 olarak bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

T. vaginalis'in amniyotik membranları zayıflattığı, in vitro çalışmalarda gösterilmiş olup, prospektif çalışmalar ile de PPRM riskini artırdığı gösterilmiştir (113,114). Nakubulwa ve ark.'nın çalışmasında vajinal trikomonyaz ile PPRM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (105). Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen geniş bir epidemiyolojik çalışmada *T. vaginalis*in PPRM riskini artırdığı gösterilmiştir. (114). Buna karşın Güney Afrika'da 428 hastada yapılan çalışmada ise trikomonyaz tedavisinin PPRM insidansını azaltmadığı bildirilmiştir (115). Ancak bu çalışma ABD'deki epidemiyolojik çalışmaya göre oldukça küçük bir örnekleme yapılmış olup, vajinal trikomonyaz enfeksiyonunun PPRM ile ilişkisini ortaya koyabilmek için prospektif, iyi tasarlanmış geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada vajinal GBS kolonizasyonu pozitifliği PPRM hastalarında %17,5 olarak saptanmıştır. PPRM olan grup ile kontrol grubu arasında GBS kolonizasyonu pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. GBS kolonizasyonu ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiye bakıldığında, RDS ve hiperbilirubinemi riski GBS pozitif olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak çok değişkenlikli analiz sonucunda bu farkın ortadan kalkması, farkın GBS pozitifliğinden ziyade prematürite kaynaklı olduğunu göstermektedir.

Neonatal olumsuz sonuçlar incelendiğinde, PPRM olan grupta 1. ve 5. dakika Apgar skorları daha düşük saptanırken, RDS, ROP ve hiperbilirubinemi sıklığı PPRM grubunda daha fazla bulunmuştur. PPRM olan hastalar kontrol grubuna göre daha erken gebelik haftalarında doğum yaptıklarından bu sonuç beklenen bir durumdur. Bununla birlikte, PPRM grubunda GBS varlığına göre subgrup analizi yapıldığında ise yalnızca hiperbilirubinemi riski GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunda bakteriyel vajinozis varlığı, Nugent skoruna göre belirlenmiş olup bu skorlamaya göre ara (intermediate) flora ve BV tanısı alan hastaların toplam sayısı PPRM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada vajinal trikomonyazis enfeksiyonu açısından vajinal trikomonyazis sıklığı PPRM grubunda %10, kontrol grubunda %3,33 olarak bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmanın kısıtlı yönleri örneklemin görece küçük olması ve tek merkezli olması, ayrıca bazı hastaların doğumunun farklı merkezlerde gerçekleşmesi nedeniyle bilgilere telefon ile ulaşılmış olması ve bazı hastalara da ulaşılamamış olmasıdır. Çalışmanın güçlü yönleri ise vajinal mikrobiyatanın değerlendirmesinde GBS'nin yanı sıra diğer tüm vajinal enfeksiyon etkenlerinin de değerlendirilmesi ile birlikte bütüncül olarak değerlendirilmenin yapılmış olmasıdır. Bu konuda daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shen TT, De Franco EA, Stamilio DM, Chang JJ, Muglia LJ. A population-based study of race-specific risk for preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:373.
2. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1084.
3. Ananth CV, Joseph KS, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in twin preterm birth subtypes in the United States, 1989 through 2000: impact on perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1076.
4. Pakrashi T, Defranco EA. The relative proportion of preterm births complicated by premature rupture of membranes in multi fetal gestations: a population-based study. *Am J Perinatol.* 2013;30:69.
5. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, vd.. Etiologies of pretermbirth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77:343.
6. Johnson CT, Hallock JL, Fox HE, Wallach EE 2016 John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı 5. Baskı. Department of Gynecology and Obstetrics The Jhon Hopkins University School of Medicine Baltimore, Maryland 130-131.
7. McGregor JA, French JI, Parker R, vd.. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:157.
8. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, vd. Is there an association between colonization with group B Streptococcus and prematurity? *J Reprod Med.* 1989;34:797.
9. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, vd. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1354.
10. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, vd. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334:1005.
11. Mercer B, Arheart K. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet.* 1995;346:1271.
12. Gold RB, Goyer GL, Schwartz DB, vd. Conservative management of second trimester post-amniocentesis fluid leak age. *Obstet Gynecol.* 1989;74:745.
13. Johnson JW, Egerman RS, Moorhead J. Cases with ruptured membranes that “reseat.” *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1024.

14. Hillier SL, Martius J, Krohn M, vd. A case-control study of chorio amnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 1988;319:972.
15. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol.* 1982;59:539.
16. Simpson GF, Harbert GM Jr. Use of betamethasone in management of preterm gestation with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1985; 66:168.
17. Gonen R, Hannah ME, Milligan JE. Does prolonged preterm premature rupture of the membranes predispose to abruptio placentae? *Obstet Gynecol.* 1989; 74: 347.
18. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178.
19. Blumenfeld YJ, Lee HC, Gould JB, vd. The effect of preterm premature rupture of membranes on neonatal mortality rates. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1381.
20. Chen A, Feresu SA, Barsoom MJ. Heterogeneity of pretermbirthsubtypes in relationtoneonataldeath. *ObstetGynecol.* 2009;114:516.
21. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *ObstetGynecol.* 1992;79:75.
22. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:1417.
23. Pappas A, KendrickDE, Shankaran S, vd. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and early child hood out comes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr.* 2014;168:137.
24. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, vd. High expression of tumor necrosis factor-alphaand interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J ObstetGynecol.* 1997;177:406.
25. Wiggles worth JS, Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child.* 1981;56:601.
26. Winn HN, Chen M, Amon E, vd. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1638.
27. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al. Erken Membran Ruptürü. İçinde : Fıçıcıoğlu C, Özlem P(editörler). *Obstetrics:Normal and Problem Pregnancies*,7. Baskı. İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri , 2017: 647-658
28. Tchirikov M, Schlabritz N, Maher J, et al. Mid- trimester PPROM:Etiology, diagnosis, classification, international recommedations of treatment options and outcome. *Journal*

of Perinatal Medicine 2017: 1.

29. Mc Parland PC, Taylor DJ, Bell SC. Mapping of zones of altered morphology and chorionic connective tissue cellular phenotype in human fetal membranes (amnion and decidua) overlying the lower uterine pole and cervix before labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1481.
30. 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.
31. Kumar D, Schatz F, Moore RM, vd. The effects of thrombin and cytokines upon the biomechanics and remodeling of isolated amnion membrane, in vitro. *Placenta.* 2011;32:206.
32. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77:343.
33. McParland PC, Taylor DJ, Bell SC. Mapping of zones of altered morphology and chorionic connective tissue cellular phenotype in human fetal membranes (amnion and decidua) overlying the lower uterine pole and cervix before labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1481.
34. 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.
35. Kumar D, Schatz F, Moore RM, vd. The effects of thrombin and cytokines upon the biomechanics and remodeling of isolated amnion membrane, in vitro. *Placenta.* 2011;32:206.
36. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663.
37. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1509.
38. Romero R, Mazor M, Wu YK, vd. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988;12:262.
39. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in

- preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1092.
40. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:794.
 41. Macones GA, Parry S, Elkousy M, vd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1504.
 42. Romero R, Friel LA, VelezEdwards DR, vd. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:361.
 43. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, vd. for the NICHD-MFMU Network. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of the membranes using clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:738.
 44. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, vd. PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38:18.
 45. Mercer BM, Abdelrahim A, Moore RM, vd. The impact of vitamin C supplementation in pregnancy and in vitro upon fetal membrane strength and remodeling. *Reprod Sci.* 2010;17:685.
 46. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, vd. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116:653.
 47. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:230.
 48. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol.* 1995; 86:466.
 49. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:349.
 50. Moretti M, Sibai B. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of the membranes in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:390.

51. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, vd. Blood flow velocity wave forms from fetal peripheral pulmonary arteries in pregnancies with preterm premature rupture of the membranes: relationship with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:98.
52. Nimrod C, Varela-Gittings F, Machin G, vd. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:540.
53. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in these cond trimester. *Arch Dis Child.* 1988;63:1146.
54. Sosa CG, Herrera E, Restrepo JC, Strauss A, Alonso J. Comparison of placental alpha microglobulin-1 in vaginal fluid with intra-amniotic injection of indigo carmine for the diagnosis of rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2014;42:611.
55. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):630-4. .
56. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, vd. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervico vaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2007;109:634.
57. . Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, Foix L'Helias L, Gras-Le Guen C, Benhammou V, Boileau P, Charlier C, Kayem G; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG.* 2022 129(9):1560-1573.
58. Periviable Birth. Obstetric Care Consensus No. 3. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e82–94.
59. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Practice Bulletin No.97: Fetal Lung Maturity. *Obstet Gynecol.* 2008 Sep; 112(3):717-26.
60. Mercer BM in responsetoRepke JT, Berck DJ. Preterm premature rupture of membranes: a continuing dilemma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1835.
61. Hill, J., & Treasure, T. (2010). Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 96(11), 879-882.
62. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, vd. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive vs. conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:126.

63. Van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, vd. PPROMEXIL trial group. 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.
64. Romero R, Yoon BH, Mazor M, vd. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:839.
65. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):Art. No.: CD004454.
66. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, vd. Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 801.
67. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, vd. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Dexiprom Study Group. *S Afr Med J.* 1999; 89: 865.
68. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376- Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Apr;41(4):505-522.
69. Shennan A, Suff N, Jacobsson B; the FIGO Working Group for Preterm Birth; Simpson JL, Norman J, Grobman WA, Bianchi A, Mujanja S, Valencia CM, Mol BW. Abstracts of the XXIII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155 Suppl 2(1):31-532.
70. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD007062.
71. Di Sarno R, Raffone A, Saccone G. Effects of progestogens in women with preterm premature rupture of membranes. *Minerva Ginecol.* 2019 Apr;71(2):121-124
72. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):313-20
73. <https://www.cdc.gov/groupbstrep/index.html>
74. Rosenberger KD, Seibert A, Hormig S. Asymptomatic GBS bacteriuria during antenatal visits: To treat or not to treat? *Nurse Pract.* 2020 Jul;45(7):18-25

75. Gonçalves, B. P., Procter, S. R., Paul, P., Chandna, J., Lewin, A., Seedat, F., ... & Mahtab, S. (2022). Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *The Lancet Global Health*, 10(6), e807-e819.
76. Paul P, Gonçalves B P, Le Doare K, & Lawn J E. (2023). 20 million pregnant women with group B streptococcus carriage: consequences, challenges, and opportunities for prevention. *Current opinion in pediatrics*, 35(2), 223-230.
77. Rumyantseva T, Golparian D, Nilsson CS, Johansson E, Falk M, Fredlund H, ... & Unemo M. (2015). Evaluation of the new AmpliSens multiplex real- time PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis*. *Apmis*, 123(10), 879-886.
78. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75–84
79. Nordenvall M, Sandstedt B. Chorioamnionitis in relation to gestational outcome in a Swedish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;36(1–2):59–67.
80. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J ObstetGynecol* 1991;165(4 Pt 1):955–61.
81. 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(RR–10):1–36.
82. Ganor-Paz Y, Kailer D, Shechter-Maor G, Regev R, Fejgin MD, Biron-Shental T. Obstetric and neonatal outcomes after preterm premature rupture of membranes among women carrying group B streptococcus. *Int J GynaecolObstet.* 2015 Apr;129(1):13-6.
83. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, de Groot CJ, Duvetkot JJ, Oudijk MA, Willekes C, Bloemenkamp KW, Porath M, Woiski M, Akerboom BM, Sikkema JM, NijBijvank B, Mulder AL, Bossuyt PM, Mol BW. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG.* 2014 Sep;121(10):1263-72; discussion 1273.
84. Musilova I, Pliskova L, Kutova R, Jacobsson B, Paterova P, Kacerovsky M. Streptococcusagalactiae in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1036-40.
85. Vanderhoeven JP, Bierle CJ, Kapur RP, et al. Group B streptococcal infection of the

- chorioid decidua induces dysfunction of the cytokeratin network in amniotic epithelium: a pathway to membrane weakening. *PLoS Pathog* 2014;10:e1003920.
86. Santhanam S, Jose R, Sahni RD, Thomas N, Beck MM: Prevalence of group B Streptococcal colonization among pregnant women and neonates in a tertiary hospital in India. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017, 18:181- 184. 10.4274/jtgga.2017.0032.
 87. Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A: Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 184:427-433.
 88. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, Petrochilou V, Michalakis S, Legakis N, Karpathios TH. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect.* 2003, 9:832-838.
 89. Kubota T: Relation ship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1998, 92:926-930.
 90. Grable IA, Garcia PM, Perry D, Socol ML: Group B streptococcus and preterm premature rupture of membranes: a randomized, double-blind clinical trial of antepartum ampicillin. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175:1036-1042.
 91. Alvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ: Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197:390.
 92. Dechen TC, Sumit K, Ranabir P: Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women. *J Glob Infect Dis.* 2010, 2:236-241.
 93. 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(2 Pt 1):672–6.
 94. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88(2):309–18.
 95. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1997;89(2):221–6.
 96. Markhus VH, Rasmussen S, Lie SA, Irgens LM. Placental abruption and premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(9):1024–9.
 97. Naef III RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(1 Pt 1):126–30.

98. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after 294 premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):349–52.
99. Zilberman D, Williams SF, Kurian R, Apuzzio JJ. Does genital tract GBS colonization affect the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes not in labor prior to 34 weeks? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(4):338–41.
100. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, 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(12):989–95. 306.
101. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001058.
102. Nguyen QHV, Le HN, Ton Nu VA, Nguyen ND, Le MT. Lower genital tract infections in preterm premature rupture of membranes and preterm labor: a case-control study from Vietnam. *J Infect Dev Ctries.* 2021 Jun 30;15(6):805-811.
103. Lim KH, Brooks H, McDougal R, Burton J, Devenish C, De Silva T. Is there a correlation between bacterial vaginosis and preterm labour in women in the Otagoregion of New Zealand? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(3):226–9.
104. Gupta A, Garg P, Nigam S (2013) Bacterial vaginosis in pregnancy (<28 weeks) and its effect on pregnancy outcome: a study from a western upcity. *Indian J Obstet Gynecol Res P 3: 90-94*
105. Nakubulwa S, Kaye DK, Bwanga F, Tumwesigye NM, Mirembe FM. Genital infections and risk of premature rupture of membranes in Mulago Hospital, Uganda: a case control study. *BMC Res Notes.* 2015 Oct 16;8:573.
106. Janssen LE, Verduin RJT, de Groot CJM, Oudijk MA, de Boer MA. The association between vaginal hygiene practices and spontaneous preterm birth: A case-control study. *PLoS One.* 2022 Jun 30;17(6):e0268248.
107. Cottrell BH. Vaginal douching practices of women in eight Florida panhandle counties. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2006 Jan-Feb;35(1):24-33.
108. Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes Infect.* 2010;12(7):518–27.
109. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta*

Obstet Gynecol Scand 2015; 94: 989-996

110. Rasti S, Asadi MA, Taghriri A, Behrashi M, Mousavie G. Vaginal candidiasis complications on pregnant women. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;3:(1).
111. Karat C, Madhivanan P, Krupp K, Poornima S, Jayanthi N, Suguna J, Mathai E. The clinical and microbiological correlates of premature rupture of membranes. *Indian J Med Microbiol.* 2006;24(4):283
112. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11(1):18.
113. Draper D, Jones W, Heine RP, Beutz M, French JI, c Gregor M, James A. *Trichomonas vaginalis* Weakens Human Amniochorion in an In Vitro Model of Premature Membrane Rupture. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1995;2(6):267–74.
114. Cotch MF, Joseph G, Pastorek I, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey CJ, Regan JA. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis.* 1997;24(6):353–60.
115. Stringer E, Read JS, Hoffman I, Valentine M, Aboud S, Goldenberg RL: Treatment of trichomoniasis in pregnancy in sub-Saharan Africa does not appear to be associated with low birth weight or preterm birth. *S Afr Med J.* 2010;100(1):58–64.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı





