



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

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISI
OLAN GEBELERDE TOKOLİZİN ETKİLERİ
(RETROSPEKTİF ANALİZ)**

Dr. Nebahat UYSAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2008



TC
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISI
OLAN GEBELERDE TOKOLİZİN ETKİLERİ
(RETROSPEKTİF ANALİZ)**

Dr. Nebahat UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yalçın KİMYA

BURSA - 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET.....	ii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR.....	39
TEŞEKKÜR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; preterm erken membran rüptürü ile komplike olan, 28-34. gestasyonel haftalar arasındaki gebelerde uygulanan tokolitik tedavinin latent periyot, neonatal ve maternal morbidite üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışma; Eylül 2002 - Eylül 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine erken membran rüptürü tanısı ile yatırılan ve burada doğum yapan, 28 - 34 gestasyonel haftalar arasındaki gebelerin hastane dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Çalışma kapsamındaki hastaların %48.33'üne tokolitik tedavi uygulanmış, %51.67'sine ise uygulanmamıştı ve olguların tümü profilaktik antibiyotik almıştı. Tokoliz grubunda %93.1, tokoliz almayan grupta ise %54.83 olguya antenatal steroid tedavisi verilmişti.

Tokoliz uygulanan olguların latent periyotları ile tokoliz uygulanmayanların latent periyotları sırasıyla 10.31 ve 8.83 gündü ve tokolizin latent periyodu uzatmadığı görüldü ($p>0.05$). Prematüritenin neden olduğu neonatal morbidite ve mortalite oranları da her iki grupta benzerdi. Yenidoğan bebeklerin hastanede ortalama yatış süresine, oksijen ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duydukları döneme tokolitik tedavinin olumlu bir etkisinin olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Toplam 3 olguda (birisine tokoliz uygulanmış, diğer ikisine uygulanmamıştı) klinik koryoamnionit gelişmişti. Tokolitik tedavinin koryoamnionit sıklığını arttırıcı bir etkisi gözlenmedi.

Preterm erken membran rüptürü sonrası gebelere uygulanan tokolitik tedavinin; latent periyodu ve gebelik süresini uzatmadığı, neonatal ve maternal morbiditeyi etkilemediği görülmüştür. Ancak bu konuda daha fazla prospektif, çok merkezli ve vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Preterm erken membran rüptürü, tokoliz, prematürite

SUMMARY

Effects Of Tocolysis On Pregnant Women With The Diagnosis Of Premature Rupture Of Membranes

The present study was undertaken to investigate the effects of tocolytic therapy on latency period, neonatal and maternal morbidity in pregnancies of 28-34 gestational week complicated by preterm rupture of membranes.

Between September 2002 and September 2007, hospital records of pregnant women who were of 28-34 gestational weeks and admitted to and gave birth at Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics with the diagnosis of preterm rupture of membranes was retrospectively reviewed. Of the whole study population, tocolysis was performed in %48.33, whilst not performed in %51.67. All cases received prophylactic antibiotics. Rate of antenatal steroid use was %93.1 and %54.83 in tocolysis and non-tocolysis group, respectively.

Latency period was 10.31 and 8.33 days in tocolysis and non-tocolysis group respectively and was not significantly different among groups($p>0.05$). Neonatal morbidity and mortality rates associated with prematurity was comparable among groups. It was found that tocolytic therapy did not favorably influence the length of hospital stay, period of oxygen and mechanical ventilatory support in newborns($p>0.05$). 3 cases(one with tocolytic therapy, two without tocolytic therapy) developed chorioamnionitis. Tocolytic therapy was found not to be associated with an increased frequency of chorioamnionitis.

In the present study, we showed that tocolytic therapy performed in pregnant women after preterm rupture of membranes neither did not prolong latency period and gestation period nor did not affect neonatal and maternal morbidity; but further prospective, multicenter and case-control studies are needed to confirm these results.

Keywords: Preterm rupture of membranes, tocolysis, prematurity

GİRİŞ

Tanım ve İnsidans

Erken membran rüptürü (EMR), gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyen en önemli obstetrik sorunlardan birisidir. Fetal membranların doğum eyleminin başlangıcından önce rüptüre olması şeklinde tanımlanan erken membran rüptürü, otuzyedinci gebelik haftasından önce meydana gelecek olursa bu duruma preterm erken membran rüptürü (PEMR) denir (1,2,3).

EMR tüm gebeliklerin %5-10'unda görülür ve bu olguların büyük çoğunluğu termde meydana gelir (1,4). PEMR ise tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %3-5'ini komplike eder ve preterm doğumların %30-40'ından sorumludur (1,5,6). Bu olgulardaki prematürite, enfeksiyonlar ve fetal pulmoner hipoplaziye bağlı meydana gelen perinatal morbidite ve mortalite artışı, erken membran rüptürüne verilen önemi giderek arttırmıştır (7). Ancak bu konuda oldukça fazla çaba gösterilmesine rağmen, son 20 yılda prematürite riski azalmadığı gibi %9'dan %12'ye yükselmiştir (8,9).

Fetal Zarlar

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetusu tamamen çevreler. Membranlar içte amnion zarı ve dışta koryon zarından oluşmuştur. Amnion zarı; ektoderm tabakasından köken alan, 0.08-0.12 mm kalınlığında ve içinde kan, lenf ve sinir dokusu bulunmayan kaygan bir membrandır. Tek bir hücre tabakasından oluşan bu membran, hücre yüzeyindeki desmosomlar ve mikroviller yapılarla güçlendirilmiştir. Koryon zarı, amnion zarından farklı olarak mezodermden köken alır. Koryonu oluşturan hücreler poligonal şekilde olup 2-10 hücreden meydana gelen tabakalar halinde dizilmişlerdir. Koryon zarı yaklaşık olarak 0.4 mm

kalınlığında vasküler bir dokudur. Koryonu oluşturan damarlar sayesinde besinler difüzyonla amnion zarına geçer (10). Amnion zarının çevrelediği boşluk amnion boşluğu adını alır. Embriyo gelişimine başladığı andan doğuma kadar sıvı ile dolu bu kese içinde yaşamını sürdürür. Amnion sıvısı başlangıçta embriyo için bir yastık görevi görürken, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde embriyonun serbestçe açılıp gelişmesine yardım eder ve onu dış etkenlere karşı korur. Amnion kesesi koryon boşluğunun gittikçe büyümesi ile 6. haftadan itibaren koryondan ayrılır. İçten dışa doğru amnion, koryon ve desidüadan oluşan zarlar plasenta kenarında son bulur ve içinde embriyo ve amnion sıvısını içeren bir kese halini alır. Amnion kesesine bakan yüzeyde tek sıra epitel hücreleri vardır ve bunlar amnion sıvısı yaparlar. Amnion epitelinden salgılanan sıvı berrak ve hafif sarı renkli, alkali özellikte olup, içinde albumin, tuz, dökülmüş deri hücreleri ve fetal idrar gibi maddeler bulunur. Onaltıncı gebelik haftasında bu sıvının miktarı yaklaşık olarak 200 ml iken 24. hafta civarında 1000 ml'dir ve terme doğru azalarak 500 ml düzeyine iner. Amnion epitelinin altında bazal membran, kompakt tabaka, fibroblast tabakası ve en altta koryon ile bağlantılı olan gözeli tabaka yer alır (11).

Etyoloji ve Patofizyoloji

Erken membran rüptürünün patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir (3,4,12). En önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Enfeksiyon: Özellikle erken gestasyonel yaşta olan olgularda EMR etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerden birisi koryodesidual enfeksiyon veya inflamasyondur (4,11,13,14). Helmig ve arkadaşları PEMR olan olgularda amniotik kavitenin mikrobiyal invazyonu ile amnion sıvısındaki nötrofil elastaz düzeyinin artması arasında oldukça anlamlı bir ilişkinin varlığını tespit etmişlerdir (15). Nötrofil elastaz, inflamatuvar olay süresince bağ dokusunun degradasyonuna neden olabilen bir multifonksiyonel serin proteaz enzimidir. EMR ile en çok ilişki kurulan mikroorganizmalar arasında B grubu streptokoklar, chlamydia trachomatis, trichomonas vaginalis, candida

albicans, neiseria gonore, mikoplazma hominis, ureoplazma ureoliticum yer almaktadır (11,16,17). Bu etkenler ve bakteriyel vaginosis'e yol açan diğer gram(-) ve anaerob bakteriler asendan yol ile uterusu ulaşarak inflamatuvar süreci başlatabilirler. Tüm bu bulgular bakteriyel enfeksiyon ve buna cevap olarak oluşan inflamatuvar yanıtın EMR patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (17,18,19,20).

2. Beslenme bozukluğu: Kötü beslenme durumlarında membran defektleri görülebilmektedir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C'nin yetersizliğinde EMR riski artar. Vitamin C, kollajenin integral komponenti olan hidrokisprolin ve prolinin kofaktörüdür. Aynı zamanda iyi bir antioksidan olan Vitamin C, koryoamniotik membranın oksidan hasarını ve bakteriyel kolonizasyonunu engeller (6,11). Amniotik sıvıda antimikrobiyal ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko'nun eksikliğinde PEMR riskinin üç kata kadar arttığı bildirilmiştir (21,22). Pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde ise kollajen matürasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak membran rüptürü riski artabilir (11). Sosyoekonomik düzeyin EMR riskini arttırmadığı, ancak nutrisyonel durumu bozuyor ise EMR'ne neden olabileceği bildirilmiştir. Nutrisyonel bozukluğa bağlı gelişen vücut kitle indeksindeki azalmanın EMR riskini arttırdığı gösterilmiştir.

3. Sigara: Yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile PEMR arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiş ve sigara tüketiminin 34. gestasyonel haftadan önce EMR insidansını 3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu risk içilen sigara sayısı ile ilişkili olup, günde 10 veya daha fazla sigara içenlerde risk artmaktadır. Sigara, özellikle askorbik asid seviyesini azaltarak gebenin yeterli derecede beslenmesini etkiler ve immüniteyi bozarak enfeksiyonlara karşı cevabı azaltır (6,11,22).

4. Vajinal kanama: Ablasyo plasenta, plasenta previa ya da ikinci trimesterde görülen vajinal kanamalar EMR riskini arttırmaktadırlar. Vajinal kanamada oluşan trombin depozitleri, prostaglandin ve plazminojen

aktivatörlerinin sentezini uyarmaktadır. Bu maddeler ekstrasellüler matrisi yıkımına yol açarak EMR olasılığını da artırmaktadırlar (23,24).

5. Servikal yetmezlik: Servikal yetmezlik durumunda membranlar daha fazla vajinal bakteri ile temas edeceği için enfeksiyon ve preterm erken membran rüptürü riski artar. Transvajinal ultrason ile değerlendirildiğinde servikal uzunluğun 25 mm ve daha kısa olduğu durumlarda da EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (6,25).

6. Servikal cerrahi: Servikal serklaj PEMR'nün önemli bir risk faktörüdür. Serklaj uygulanan gebeliklerin %25'inde, özellikle acil serklaj uygulanan gebelerin %50'sinde preterm prematür membran rüptürü gelişmektedir. Daha önceden geçirilmiş olan servikal konizasyon ve servikse uygulanan diğer cerrahi girişimler de PEMR riskini yükseltmektedirler (4).

7. Uterin distansiyon: Çoğul gebeliklerde PEMR insidansı artmaktadır. Bu durumun uterusun aşırı gerilmesi ile ilişkili olduğu ve fetüs sayısı arttıkça riskin de arttığı bildirilmektedir. Polihidramnios da uterin distansiyona neden olarak PEMR riskini artırır (4).

8. Kötü obstetrik öykü: Daha önceki gebeliklerinde PEMR nedeni ile erken doğum öyküsü bulunan olgularda PEMR riski artmaktadır (4,26). Büyük bir prospektif çalışmada Mercer ve arkadaşları (26) PEMR öyküsü olan ve 23-27 gestasyonel haftalarda preterm doğum yapan hastaların bir sonraki gebeliklerinin, preterm doğum ile sonuçlanma riskinin %13.5 olduğu ve 28.gebelik haftasından önce PEMR görülme riskinin 13.5 kat daha fazla arttığı vurgulanmıştır.

Tanısal Yaklaşımlar

Membran rüptürünün tanısı klinik yaklaşımla konur. Kanıtlanan olguların % 90'ından fazlası şüpheli bir öykü tarif etmektedirler. EMR

vakalarında sıklıkla karşılaşılan tablo; hastaların aniden, kontrol edilemeyen vajinal akıntı ve sıvı akışı tanımlamalarıdır (3,4,11,27). Bazılarında ise az veya intermitant sıvı akışı veya perineal ıslaklık görülmektedir. Ancak vajinal akıntının diğer sebepleri; üriner inkontinans, vajinit, semen ya da vajinal duşla birlikte müköz görünüm ve servisit dışlanmalıdır. Vakaların hepsinde sadece anamnez ile tanı koymak kolay değildir. Hastalar mutlaka steril spekulum ile incelenmeli, vajende amniotik sıvı göllenmesi veya valsalva manevrası sonrası amniotik sıvı drenajı araştırılmalıdır. Amniotik sıvının kendine has bir kokusu vardır ancak çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (4,11,24).

Yirmi dört saat içinde doğum yapması beklenmeyen ve PEMR düşünülen hastalarda dijital muayene yapılmamalıdır. Tek bir dijital muayenenin bile amnionitis ve neonatal enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (3,28). Yapılan bir çalışmada PEMR tanısı almış 121 olgu dijital muayeneyi takiben 2.1 gün sonra doğum yaparken, dijital muayene yapılmayan 144 PEMR'li gebe ortalama 11.3 günde doğum yapmıştır (28).

EMR tanısı her zaman kolay değildir ve bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. En çok kullanılan vajinal pH ölçümüdür. Gebelikte normal vajen pH'ı 4.5-6.0 arasında değişirken, amniotik sıvı pH'ı ise 7.1-7.3'tür. PH tayini için litmus, bromthymol mavisi ve nitrazin kağıtları kullanılabilir. Bugün tercih edilen nitrazin kağıtlarıdır.

Nitrazin kağıdı, dinitrophenylazonaphtoldisulfonat ile muamele edilmiş bir pH indikatörüdür ve pH aralığı 4.5-7.5 arasında değişmektedir. Bu pH aralığında indikatör 7 farklı renk değişikliği göstermektedir. Pozitif vakalardaki karakteristik mavi renk pH 6.4-6.8 aralığında ortaya çıkmaktadır (3,11,29). Nitrazin testinin güvenilirliğinin % 90'ın üzerinde olduğu ve yanlış pozitif sonuçların %4-15 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Vajenin; enfeksiyonlara bağlı olarak ya da kan, semen ve antiseptik solüsyonlar ile temas etmesi neticesinde, alkali özellik kazanması yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır.

Enfekte idrar ile kontamine olmuş vakalarda da yalancı pozitifliğe rastlanmaktadır. Bunun nedeni; normalde asidik pH'a sahip olan idrarın üreaz üreten proteus gibi ajanlara bağlı olarak alkalize edilmesidir. Yalancı negatiflik oranı ise %1-7 arasında değişmektedir ve sıklıkla buna; EMR'nde amniotik sıvı drenajının azalması ile asidik vajina pH'ının yeniden ortaya çıkması neden olmaktadır (3,28).

Amnion sıvısının kristalizasyonu da EMR tanısında kullanılmaktadır. Buna fern testi denir. Vajen arka forniksinden kuru bir pamuklu çubukla alınan sıvı örneği bir lam üzerine yayılarak 5-7 dakika kurutulur, takiben mikroskop altında amniotik sıvının tipik eğrelti otu manzarası (ferning) izlenir. Yapılan birçok çalışmada testin sensitivitesinin %96-99, spesifitesinin %96-99 olduğu bildirilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar servikal mukusa bağlı olarak %30 oranında görülmüştür (4,11,28).

İntraamniotik boyama testleri ise fetusu boyadıkları ve mekonyum varlığını maskeleydikleri için genellikle kullanılmamaktadırlar (11,28).

Ultrasonografi, kolay uygulanabilir olması ve yan etkisinin olmaması nedeniyle EMR tanısında sıkça kullanılmaktadır. Böylece amnion sıvısı ile birlikte fetal prezantasyon, gestasyonel yaş ve tahmini fetal ağırlık da değerlendirilmektedir (4,28). Belirgin üriner sistem anomalileri ve intrauterin gelişme geriliği olmayan bir olguda; izole olarak oligohidramniosun saptanması membran rüptürünü düşündürse de, tek başına ultrasonografi membran rüptürü tanısını koyduramamakta veya bu tanıyı ekarte ettirememektedir (4).

Bütün bu tetkiklerin yol gösterici olmadığı fakat klinik olarak EMR şüphesinin halen devam ettiği olgularda daha ileri testlerin yapılması gerekmektedir. Bu testler arasında; normalde vajen sıvısında bulunmayan ancak amniotik sıvıda bulunan maddelerden prolaktin, fibronektin, alfa fetoprotein (AFP), diaminooksidaz'ın vaginal sıvıda tayini ve normal şartlarda

vajinada ölçülemeyecek miktarlarda bulunan beta HCG, insulin-like growth faktör binding protein-1 (IGFBP-1)'in oranının artması gibi testler yer almaktadırlar (11,28). Serviko-vajinal sıvıda fetal fibronektin pozitifliği; membran rüptüründen çok desiduanın bozulmasını yansıtmaktadır ve yüksek yanlış pozitiflik oranına sahiptir. Bu nedenle PEMR teşhisinde rutin pratikte kullanılması önerilmemektedir (4). İnsulin-like growth faktör binding protein-1 EMR tanısında kullanılan bir diğer belirteçtir. Amniotik sıvıdaki IGFBP-1 düzeyi serumdakinden 100-1000 kat daha fazladır ve diğer vücut sıvılarında saptanamaz düzeydedir (30). Dolayısıyla uygun bir şekilde alınan vajinal örnekte IGFBP-1 saptanması, amniotik sıvı ile kontaminasyonu işaret etmektedir. Darj ve arkadaşları (30) bu testin EMR şüphesi olan olgularda sensitivitesinin %70.8 spesifitesinin %88.2 olduğunu, çok kısa sürede sonuç verdiğini göstererek bu testin şüpheli olgularda kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Fakat daha sonra yapılan bir çalışmada Jeurgens-Borst ve arkadaşları (31) EMR'nü saptamada IGFB-1 testinin duyarlılığının diğer klinik tanı yöntemlerinden daha fazla olmadığını ve bu testin EMR vakalarının teşhisinde herhangi bir katkıda bulunmadığını bildirmişlerdir.

Erken Membran Rüptüründe Latent Periyot

Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre term membran rüptüründe 0-12 saat iken gebelik yaşı küçüldükçe latent periyot uzamaktadır (1,17,29). Term gebeliklerde doğum, %90 oranında membran rüptürünü takiben 24 saat içinde başlamaktadır. PEMR'li gebelerin ise %50'sinde doğum ilk 24 saat içinde başlarken, %80-90'nında ise doğum bir hafta içinde gerçekleşmektedir (3,17).

Erken Membran Rüptürünün Komplikasyonları

Erken membran rüptürünün en önemli ve en sık görülen iki komplikasyonu prematürite ve enfeksiyondur. Diğer önemli komplikasyonlar arasında ise; umbilikal kord basısına ve kordon sarkmasına bağlı hipoksi ve

asfiksi, pulmoner hipoplazi ve deformiteler, artmış sezaryen oranları ve ablasyo plasenta olarak sayılabilirler (4,11,27,32).

Yapılan araştırmalar erken membran rüptürünün en önemli erken doğum nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur (1,12,32,33,34). Erken doğumlar ise neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaya devam etmektedirler. Araştırmalar neonatal ölümlerin %69-83'ünün preterm doğumlara sekonder olarak meydana geldiğini göstermektedir (35).

PEMR olgularının %50-60'ının konservatif tedaviye rağmen bir hafta içinde doğumla sonlandığı ve bu olguların %13-60'ında amnionit ve %4-12'sinde de ablasyo plasenta geliştiği bildirilmektedir (4). Prematüritenin sonucu olarak karşımıza çıkan morbidite ya da komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriozus (PDA), yenidoğan yoğun bakım birimlerinde uzun kalış süreleri ve neonatal sepsis gibi sorunlardır. Gestasyonel yaş küçüldükçe bu komplikasyonların görölme sıklıklđı artmaktadır (8,36,37,38).

Respiratuar distres sendromu, PEMR sonrası görölen en yaygın ve en ciddi neonatal komplikasyondur. Sürfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişen solunum yetmezliği tablosudur. Tanısı sıklıkla klinik bulgular ve akciğer grafisi ile konulmaktadır. RDS'nun klasik klinik tablosu; doğumdan kısa süre sonra başlayan inlemeli solunum, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, siyanoz, artmış oksijen ihtiyacı ve akciğer grafisinde tipik buzlu cam görünümü şeklindedir (39). Fetal akciğerlerde surfaktan sentezi 20-24. gebelik haftasında başlar ve 34-35. haftada yeterli seviyeye ulaşır.

Amnion mayisinde lesitin/sfingomyelin (L/S) oranı iki ve ikinin üzerinde ise akciğer matürasyonu tamamlanmıştır ve RDS riski yoktur veya çok düşüktür. Prematüre bebeklerde tek başına çok ciddi bir sorun olan RDS; neonatal mortalitenin yanı sıra, eşlik edebilecek intrakranial kanama,

perinatal asfiksi, nazokomial sepsis,patent duktus arteriosus,kronik akciğer hastalığı ve nörogelişimsel sorunlarla da yakından ilgili olup, morbiditeyi artırmaktadır (40).

Kronik akciğer hastalığı; postnatal 28.günde veya postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen ya da mekanik ventilasyon gereksiniminin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (41). Bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığının ağır pulmoner hasarı ile giden formudur.

İntraventriküler kanama özellikle doğum ağırlığı 1500 g'ın altında ve 35. gestasyonel haftadan önce doğan prematürelere sorunudur. EMR olan olgulardaki IVK sıklığı %24 olarak bildirilmiştir. IVK'da kanamanın ciddiyeti nörolojik prognozu belirlemektedir. Ağır kanamalarda mortalite yüksektir, yaşayanlarda ise yüksek oranda motor-mental retardasyon meydana gelmektedir. Tanıda kullanılan en pratik ve non-invaziv yöntem transfontanel ultrasonografidir (42,43).

Nekrotizan enterokolit, immatür intestinal sistemde vasküler, mukozal ve toksik nedenlerin yol açtığı hasarlanmadır. Mortalitesi %9-28 oranlarında olan acil bir tablodur. NEK tanısı, klinik bulgular (kusma, distansiyon, beslenme intoleransı) ve Bell kriterlerine göre konur. Bell kriterleri, ayakta abdomen grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görüntüsü (evre I), pnömatisis intestinalis veya portal vende gaz (evre II), asit veya pnömoperitonium (evre III) varlığı ile tanımlanmıştır (44).

ROP, prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış olan retinalarında görülen bir oksidan hasar hastalığıdır. Erken membran rüptürü bebeklerinde %27-32 oranında görülmekte ve bunların %17'si görme kaybı ile sonuçlanmaktadır (43).

Erken neonatal sepsis; ilk 7 günde ortaya çıkan, fulminan gidişli ve yüksek mortalite riski (%20) taşıyan sistemik enfeksiyondur. En önemli risk

faktörleri; düşük doğum ağırlığı, prematürite ve erken membran rüptürüdür. Enfeksiyöz etkenler intrauterin dönemde fetusa sıklıkla annenin genital traktusundan asendan yolla ulaşmaktadırlar. Sepsis tanısı, kan kültüründe üreme, klinik ve laboratuvar bulgularla konur (42,43). Laboratuvar bulgularından prokalsitoninin ve CRP değerleri önemli yer tutar. Neonatal enfeksiyon veya neonatal sepsise prokalsitoninin yanıtı, CRP'den ortalama olarak bir gün daha erkendir ve enfeksiyon sonrası prokalsitonin düzeyi CRP düzeyinden daha çabuk düşmektedir. Prokalsitonin değeri normalde, hayatın ilk 48 saati içinde yükselmektedir ve enfekte olmayan bebeklerde 53.2 ng/ml gibi yüksek prokalsitonin değerleri ölçülebilmektedir. Postnatal 48 saatten sonra bu değerden yüksek olan değerler patolojik olarak kabul edilmektedir (45,46). Değerli bir enfeksiyon göstergesi olan prokalsitonin yenidoğan enfeksiyon tanısında önem kazanmıştır ve CRP'den daha üstün bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (45).

PEMR'nün, prematürite ve prematüritenin neden olduğu neonatal problemler dışında en önemli diğer komplikasyonu enfeksiyondur. Preterm doğumların %30'undan sorumlu olan PEMR'üne koryoamnionitin eşlik etme riski çok yüksektir (47). Uterin kavite, fetal membranlar ve plasentanın enfeksiyonu olan koryoamnionit; term doğumların %1-5'inde görülürken, preterm doğumlarda ise gestasyonel yaşla ters orantılı olmak üzere %25-48 arasında görülmektedir (36,48). Fetal membran rüptürü ile fetusu dış çevreden koruyan bariyer ortadan kalkar ve vajendeki enfeksiyöz etkenler asendan yolla uterin kaviteye ulaşarak koryoamnionit ve fetal enfeksiyona neden olurlar (36). Koryoamnionit , fetal prognozu çok kötü etkiler ve neonatal morbidite ve mortaliteyi artırır (49). Fetus ve yenidoğanlarda koryoamnionit varlığında prematürite, neonatal sepsis, pnömoni, respiratuvar distres sendromu ve mortalite riski 2-4 kat artmıştır. Koryoamnionit, annede septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon, yetişkin tipi respiratuvar distres sendromu, böbrek yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir (36).

Klinik olarak koryoamnionit tanısı; uterin hassasiyet ve irritabilite, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20000/mm³'ün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından ikisinin olması ile konulmaktadır. Koryoamnionit tanısı kesinleştiğinde gebelik derhal sonlandırılmalıdır (3,11,50,51).

Maternal enfeksiyonu araştırmada C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı gibi özgün olmayan parametreler kullanılmaktadır. C-reaktif protein akut faz reaktanlarının prototipidir (50-53). Normal insan serumunda 0.5mg/dl gibi düşük bir değerdeyken enflamasyonun ortaya çıkmasından yalnızca 6 saat gibi kısa bir süre sonra serum düzeyi yükselmeye baslar. 24 saat içinde 24 kat artabilir. Yapılan bir çalışmada 22. gebelik haftasından sonra, sorunsuz gebelerde CRP düzeyi 0.7-0.9 mg/dl olarak bulunmuş ve %95 oranında 1.5 mg/dl'den az olduğu belirtilmiştir. Gebe olmayanlara göre yüksek olan bu değerlerin doğum öncesinde özellikle arttığı görülmüştür. Birçok çalışmada yükselmiş serum CRP seviyesinin intrauterin enfeksiyonla ve preterm erken membran rüptürü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51-53).

Normal gebeliklerde son trimesterde 15000/mm³'e kadar artan lökosit değerleri doğum sırasında 25000/mm³'e kadar yükselebilmektedir (3). Antenatal steroid uygulamasına bağlı maternal lökositoz, uygulama sonrası iki gün süresince görülmektedir (3,54). Lökosit sayısının; enfeksiyonun bir göstergesi olabileceği gibi aynı zamanda bir stres yanıtı olması ve birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle yorumlanması zor olmaktadır (55). Yapılan çalışmalarda maternal serum CRP değerinin intrauterin enfeksiyon için önemli bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (50,56). Ancak birçok çalışmada da; CRP'de artmanın enfeksiyon ile birliktelik gösterdiği halde klinik kullanım için yeterince sensitif ve spesifik olmadığı gösterilmiştir (51,57,58). Şayet maternal bulgular, fizik muayene ve laboratuvar bulgular birbiri ile uyumsuz ise ve koryoamnionit tanısından emin olunamıyor ise amniosentezle intraamniotik enfeksiyon araştırılabilir. Doğrudan gram

boyama, amnios mayi kültürü ve amniotik mayide glikoz konsantrasyonu incelenebilir. Gram boyama ve amnios mayi kültürü arasında sonuçlar açısından çok fazla fark olmaması ve çabuk netice vermesi nedeniyle doğrudan gram boyama testi tercih edilmektedir (2,3,27,28).

Terapötik Yaklaşımlar

EMR tanısı kesinleştikten sonra gestasyonel yaş, amnion sıvı miktarı, enfeksiyon bulguları, fetal büyüme ve yerleşime göre yaklaşım belirlenmelidir. Öncelikle doğum eylemi değerlendirilmeli, acil doğumu gerektirecek maternal veya fetal endikasyonlar araştırılmalıdır. Fetal endikasyonlar içinde en acil olanlar kordon prolapsusu ve kompresyonuna bağlı bradikardi, maternal endikasyonlar içinde ise koryoamnionittir. Fetal distres, klinik koryoamnionit, ablasyo plasenta, fetal ölüm varlığında ya da doğum eylemi durdurulamıyor ise doğum derhal gerçekleştirilmelidir (4,11,36,59).

Perinatal komplikasyon riskinin PEMR'nde ve preterm doğumda gestasyonel yaşla birlikte dramatik olarak azalmasından dolayı PEMR'nün tedavisinde en uygun seçenek gestasyonel yaş esas alan yaklaşımdır. Bu yaklaşım, acil doğum ve bekle-gör arasında çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Konservatif tedavinin amacı maternal veya fetal/neonatal enfeksiyon riskini artırmadan gebelik süresinin uzatılmasıdır. Term EMR'nde konservatif tedavinin çok fazla neonatal yararı olmamasına karşın, preterm membran rüptürünün konservatif tedavisi gestasyonel yaşa bağlı morbiditenin azalmasına ve latent periyodun uzamasına neden olabilmektedir (4,8,36).

Yaşayabilirlik sınırının altında olan gebelerde gebelik öyküsü ve ultasonografi ile gestasyonel yaş tahmin edildikten sonra, izlem prematüre bebek takibinin yapılabileceği uygun bir merkezde gerçekleşmelidir. Bu olguların yarısı membran rüptüründen sonraki 7 gün içinde doğurmaktadır, geriye kalanların %20'sinde gebelik yaklaşık bir ay devam etmektedir. Ancak

bunlarda yüksek koryoamnionit riskine ilaveten (%39), endometrit (%14), ablasyo plasenta (%3), doğum sonrası küretaj gerektirecek plasenta kalıntıları (%12), postpartum kanama ve sepsis gibi sorunlar anne hayatını tehdit edebilmektedir. Maternal sepsis nadir (% 0.8) ama ciddi bir komplikasyondur (4,60). Özellikle 24. haftadan önce doğan fetuslarda en önemli problem fetal pulmoner immatüredir. Alveolar büyüme, ancak 24. haftadan sonra postnatal gelişim için yeterli desteği verebilme potansiyeli kazanmaktadır (4,61,62). Konservatif takiple latent periyodu uzayan ve daha sonra yaşayabilen yenidoğanlarda motor gelişim problemleri, serebral palsy, kronik akciğer hastalıkları, hidrosefali ve mental retardasyon gibi oldukça önemli problemlerin söz konusu olabileceği bildirilmektedir. Bu şartları taşıyan bir durum ile karşılaşıldığında, aile doğumun bir an önce yapılması ile konservatif tedavinin getirebileceği riskler hakkında bilgilendirilmeli ve aile ile birlikte karar verilmelidir (4,60).

Termden uzak; yani 23-31 hafta arasındaki PEMR'lü gebeler öncelikle enfeksiyon, doğum eyleminin başlayıp başlamaması, fetal distres ve ablasyo plasenta açısından değerlendirilmelidir (4,27,36,51,63). Gestasyonel yaşı olabildiğince uzatmayı hedefleyen konservatif tedavi süresince fetus, umbilikal kord basısı ve fetal distres açısından ciddi derecede risk (%32-76) altındadır (64). Bu nedenle fetal iyilik hali non-stres test (NST) veya biyofizik profil (BPP) ile günlük incelenmelidir (4,58).

Terme yakın dönemde, yani 34-36. gestasyonel haftalarda meydana gelen membran rüptüründe prematüriteye bağlı morbidite ve mortalite azalmaktadır. Bu dönemde uygulanacak konservatif tedavi ile koryoamnionit riski artacağından, maternal hospitalizasyon uzayacağından ve monitörize edilmediği takdirde gizli kord kompresyonu açısından fetusu riske sokacağından, 34-36 haftalardaki EMR'lü gebelere konservatif yaklaşım önerilmemektedir (4,36,65,66). Bu haftalarda erken membran rüptürü olan gebeliklerde en doğru tedavi doğumdur (4,66,67). Naef ve arkadaşları (65); 34-36. haftalar arasında gelişen EMR'nde konservatif tedavi ile agresif

tedaviyi kıyasladıklarında, konservatif tedavi uygulanan grupta koryoamnionit riskinin (%16'ya karşı %2) ve maternal hospitalizasyon süresinin daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir.

Membran rüptürü, 32-34. gestasyonel haftalar arası gelişti ise akciğer matüritesini saptamaya yönelik olarak, amnion mayiden alınan örneklerde lesitin/sfingomyelin oranı, surfaktan/albumin oranı ve mayideki fosfatidilgliserol içeriğine bakılmaktadır. Amnion sıvısı tercihen vaginada göllenen sıvıdan yada amniosentezle elde edilmektedir. Tetkik sonuçları ile akciğerlerin matürasyonu saptanırsa erken doğum önerilir. Fetal pulmoner matürite gerçekleşmemiş ise konservatif tedavi ile 24-48 saat ya da 34. gestasyonel haftayı doldurana kadar izlem önerilmektedir (4,8,36).

Cox ve arkadaşları (68), 30-34. gebelik haftaları arasındaki 129 PEMR'lü gebe ile yaptıkları çalışmada acil doğum ve konservatif tedavi uygulamasını kıyaslamışlardır. Hastaların hiçbirine tokolitik tedavi, antenatal steroid tedavisi ve Grup B streptokok profilaksisi yapmamışlardır. Araştırmacılar, konservatif yaklaşımla izlenen olgularda latent periyotta küçük bir artış olduğunu, ancak neonatal morbiditede belirgin bir iyileşmenin olmadığını ayrıca koryoamnionit riskinde de anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır. Burada RDS riski % 35 olup anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada, acil olarak doğurtulan olgularda intrauterin fetal enfeksiyon sıklığı ve kord kompresyonuna bağlı fetal kayıp daha az olarak bulunmuş olmasına rağmen; fetal akciğer matürasyonu saptanmayan 30-33. gebelik haftalarındaki olgularda, neonatal sepsis ve gestasyonel yaşa bağlı morbidite riskinin devam ettiği gözlenmiştir.

Bu nedenle 32-33. gebelik haftalarında pulmoner immatürite şüphesi olan veya pulmoner matürite testi için amniotik sıvı örneği alınamayan olgularda fetal akciğer matürasyonu amacıyla kortikosteroid uygulaması yapılmalı ve profilaktik antibiyotik tedavi başlanarak olgular yakın fetal monitörizasyon altında izlenmelidir (4,27,36,58).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında yapılan NIH konsensus toplantısında (NIH Consensus Development Conferance) preterm doğumda kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışılmış ve ortak bir karar alınarak antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüriteliğe bağlı olarak gelişen komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (69). Crowley (70) 1972-1994 yılları arasında yaptığı metaanalizinde antenatal kortikosteroid tedavisi ile RDS sıklığının %50 oranında azaldığını göstermiştir. Antenatal kortikosteroid kullanılması NIH konsensus raporundan sonra gerçek anlamda yaygınlaşmıştır. Daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulsa da NIH konsensus raporu günümüzdeki uygulamalara ışık tutmuştur. Şekil 2'de NIH konsensus raporu yer almaktadır (69)

Şekil 1: Fetal matürasyon amaçlı antenatal kortikosteroid kullanımına ilişkin 1994 yılında yayınlanan NIH (National Institute of Health) Konsensus Raporu

1	Preterm doğum riski taşıyan fetuslarda antenatal kortikosteroid uygulanmasının yararı potansiyel risklerine göre daha fazladır. Bu yararların arasında RDS riskinde azalmanın yanı sıra IVK'da azalma da mevcuttur.
2	Preterm doğum riski taşıyan 24-34. gebelik haftaları arasındaki tüm fetuslar antenatal kortikosteroid tedavisi için adaydır.
3	Tokoliz tedavisi başlanan tüm olgularda antenatal kortikosteroid tedavisi de düşünülmelidir.
4	Tedavide 12 mg betametazon 24 saat ara ile iki kez veya 6 mg deksametazon 12 saat arayla dört kez uygulanmalıdır. Tedavi başlangıcından 24 saat sonra yararlı etkiler ortaya çıkar ve en az 7-14 gün devam eder.
5	Tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde dahi neonatal mortalite, RDS ve IVK anlamlı olarak azaldığından, doğumun hemen gerçekleşmeyeceği durumlarda antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.

6	30-32 hafta öncesinde preterm erken membran rüptürü durumunda klinik koryoamnionit yoksa, bu erken haftalarda IVK riski yüksek olduğundan antenatal kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.
7	Komplikasyonlu gebelerde 34. haftadan önce doğum olasılığı varsa, annede yan etki yaratmayacaksa ve doğum hemen gerçekleşmeyecekse kortikosteroid önerilmektedir.

Antenatal dönemde uygulanan steroidlerin akciğer maturasyonu yanında doğumdan sonra uygulanan surfaktanın etkinliğini de arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca antenatal steroidler RDS insidansını azalttıkları gibi prematüritenin diğer komplikasyonları olan; IVK, NEK, ROP, PDA ve periventriküler lökomalazi insidansını da azaltmaktadırlar (69,70). Çoklu kür steroid dozlarının fetal büyümede azalma ve nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceği anlaşılması nedeniyle bu uygulama günümüzde önerilmemektedir. NIH önerilerine göre de; antenatal kortikosteroid tedavisinde doz tekrarı, etkinlik ve güvenlik konusunda randomize klinik çalışmalara dayanan bilimsel verilerin yeterli olmaması nedeniyle önerilmemektedir (71).

Konservatif tedavi süresince PEMR'nde antibiyotik kullanımının asıl hedefi bu grupta ciddi risk oluşturan neonatal morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Profilaktik antibiyotikler; hem antenatal ve postnatal dönemde yenidoğanı enfeksiyonlara karşı korudukları, hem de intrauterin desidual enfeksiyon gelişimini önledikleri için gebelik süresinin uzamasına neden olurlar. Böylece de prematüriteden kaynaklanan komplikasyon sıklığını azaltırlar (4,8,72). İntravenöz penisilin veya ampisilin gibi antibiyotiklerin intrapartum profilaksilerinin B grubu streptokoklar tarafından oluşturulan neonatal sepsisi önlediği gösterilmiştir (4).

PEMR'nde antibiyotik kullanımını neonatal komplikasyonlar açısından inceleyen pek çok çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda kullanılan antibiyotikler, araştırma yapılan gebelik haftaları, olguların antenatal steroid ve/veya tokolitik tedavi alıp almamaları çeşitli farklılıklar içermektedir. Bu durum araştırma sonuçlarının kıyaslanmasını güçleştirmektedir. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri Mercer ve arkadaşlarının (72) 24-34. haftaları arasındaki PEMR'lü gebelerde yapılan çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada; antibiyotik (ampisilin veya eritromisin) uygulanan grupta RDS, NEK, neonatal sepsis ve pnömoni gibi komplikasyonların görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

Preterm erken membran rüptürü tedavisinde tokolizin yerini araştıran çalışmaların oldukça sınırlı olması ve kesin bir konsensus olmaması, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Tokolitik tedavi ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların çoğunda; antibiyotiklerin subklinik enfeksiyona karşı daha etkili olabilmeleri ve antenatal steroidlerin fetal akciğer matürasyonu üzerine etkisinin başlayabilmesi için kısa süreli de olsa vakit kazanmak açısından tokolitik tedavinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (4,8,27,36,74,75).

Preterm doğumların önlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına, ayrıca tıp ve obstetrideki çağdaş gelişmelere rağmen son 20 yılda preterm doğum sıklığında azalma olmaması, hatta ılımlı bir artış gözlenmesi, dikkat çekicidir. Preterm doğumlara ve bunların üçte birinden sorumlu olan preterm erken membran rüptürüne terapötik yaklaşım günümüzde obstetrisyenler için sorun olmaya devam etmektedir. PEMR'nün konservatif tedavisindeki esas amaç; gebelik süresinin mümkün olabildiğince uzatılması ve böylece prematüriteye bağlı neonatal morbidite ve mortalitenin önlenmesidir. Kanıta dayalı tıp değerlendirilmeleri ışığında yapılan çalışmalarda, PEMR'lü gebeliklerde tokolitik tedavinin profilaktik yada terapötik uygulanmasının neonatal morbidite ve mortalitenin önlenmesinde faydaları gösterilememiştir (4,8,36,76).

Preterm erken membran rüptürü olan olgularda tokolizin önerilip önerilmeyeceği konusundaki verilerin oldukça kısıtlı sayıda olmalarından dolayı yaptığımız bu çalışmada; 28-34. gestasyonel hafta arasındaki PEMR ile komplike gebelere uygulanan tokolitik tedavinin latent periyod uzunluğu ile neonatal ve maternal komplikasyonlara olan etkisini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2002-Eylül 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine erken membran rüptürü tanısı ile yatırılan ve burada doğum yapan, 28-34 gestasyonel haftalar arasındaki 60 gebenin hastane dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapıldı.

Bu tarihler arasında hastanemizde meydana gelen toplam 794 preterm doğumdan 112 doğuma erken membran rüptürü neden olmuştu. Geri kalan preterm doğumlar ise tıbbi nedenlerle indüksiyon uygulanması sonucu yada spontan preterm eyleme girerek meydana gelmişti. EMR nedeniyle preterm doğum yapan hastalardan 60'ı çalışma kriterlerine uygunluk gösteriyordu.

1. Retrospektif Olarak Tasarlanan Çalışmanın Kriterleri:

- 28 - 34. gestasyonel haftalar arası EMR tanısı almış olan
- Başvuru sırasında fetal distreste veya aktif travayda olmayan
- Klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon bulgusu saptanmamış olan
- Başka bir merkezde herhangi bir medikal tedavi uygulanmamış olan
- 24 saatten fazla olmayan su gelişi anamnezi olan
- Kliniğimizde yatarak tedavi görmüş olan
- Hastanemizde doğum yapmış olan ve bebekleri başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmeyip, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bölümünde (Yoğun Bakım Ünitesi ya da Yenidoğan Servisi) hospitalize edilmiş olan hastaların kayıtları çalışmamızda incelendi.

Başvuru sırasında servikal dilatasyonu 4 cm'den fazla olan, aktif vajinal kanaması olan, ablasyo plasenta, plasenta previa, polihidramnios

tanısı olan, fetal ve uterin anomalisi olan, major sistemik hastalıkları olan, intrauterin gelişme geriliği teşhisi konulan, geçirilmiş serklajı olan hastaların kayıtları ve yenidoğan bilgilerine ulaşılamayan olguların kayıtları çalışmaya dahil edilmedi. Belirtilen kriterlere uyan toplam 60 gebenin ve 60 bebeğin bilgileri çalışmaya alındı.

2. Metod

Maternal veriler hastanın yatış dosyasından elde edilirken neonatal veriler ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bölümüne yatırılan tüm bebekler için oluşturulan bilgisayar kayıtlarından elde edildi.

EMR tanısı; hastanın öyküsü, steril spekulum muayenesi sırasında amnion akışının gözlenmesi, nitazin testi ve ultrasonografide mayi miktarının değerlendirilmesi ile konulmuştu. Kayıtları çalışmaya dahil edilen gebelerin hepsi su gelişi tarif ederek başvurmuştu. Spekulum muayenesi ile 53 (%88.33) olguda amnion mayi göllenmesi görülmüş, 7 (%11.67) olguda ise amnion mayi akısı görülemedi. Bu 7 olgunun tamamında nitrazin testinin pozitif olduğu ve ultrasonografide amnion mayi miktarının belirgin azalmış olduğu saptanmıştı.

Gestasyonel yaş hesaplanırken olguların son adet tarihi esas alınmıştı. Son adet tarihi şüpheli olan olgularda ise başvuru anındaki fetal USG ölçüleri ve gebeliğin ilk haftalarında yapılan ilk USG ölçümlerinden yararlanılmıştı.

EMR tanısı kesinleşmiş ve kliniğimize yatırılmış olan olguların tümüne profilaktik antibiyotik uygulanmıştı. Bunlardan 52 (%86.7) gebeye ampisilin 4x1 gr/gün, 8 (%13.3) gebeye de eritromisin 4x250 mg/gün uygulanmış olduğu görüldü. İlk 48 saat intravenöz tedaviden sonra oral tedaviye geçilmiş ve 10 ile 14 gün boyunca oral antibiyoterapi verilmişti. Toplam 60 olgudan 29 olguya tokoliz uygulanırken, 31 olguya tokoliz uygulanmamıştı. Tokoliz verilen gebelerden; 16 (%55.2) olguya nifedipin, 3 (%10.3) olguya ritodrin, 8

(%27.6) olguya nifedipine ek olarak ritodrin ve 2 (%6.8) olguya da nifedipin ile magnesium sülfat kombinasyonu uygulandığı görüldü. Tokoliz grubunu oluşturan olgulardan 27 (%93.1) gebeye, tokoliz verilmeyenler grubunda ise 17 (%54.8) gebeye antenatal kortikosteroid uygulanmıştı. Bu uygulama intramusküler olarak 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon verilmesi şeklindeydi.

EMR tanısı ile kliniğimize hospitalize edilmiş olan hastaların tümüne 4 saat arayla vital bulgu, günlük NST ve biyofizik profil takibi yapılmış; haftada iki kez beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein düzeylerine bakılmıştı. Uterin hassasiyet ve irritabilite, kokulu ve pürülan vaginal akıntı, kostovertebral açığı hassasiyeti, 38°C ve üstünde ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularına dikkat edilerek hastaların hepsi enfeksiyon yönünden günlük olarak klinik muayene ile değerlendirilmişti.

Klinik olarak koryoamnionit tanısı; uterin hassasiyet ve irritabilite, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20000/mm³'ün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulmuştu (3,11).

Yenidoğan RDS tanısı; yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı varlığı, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) dahil mekanik ventilasyon desteği ihtiyacının olması ve tipik akciğer radyolojik bulgularının varlığı ile konulmuştu (39).

Yenidoğan BPD tanısı; postnatal 28. günde oksijen bağımlılığı olması veya solunum desteği gerekmesi ile konulmuştu (41).

Yenidoğan NEK tanısı, klinik bulgular ile Bell kriterlerine (44) göre ayakta abdomen grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus

görüntüsü varlığı (evre I), pnömatozis intestinalis veya portal vende gaz bulunması (evre II), asit veya pnömoperitonium (evre III) varlığı ile belirlenmişti.

IVK tanısı; yenidoğan transfontanel ultrasonografi bulgularına dayanılarak konulmuştu (42,43).

Yenidoğan ROP, vaskülarizasyonun tamamlanmadığı iskemik retina bölgesinde anormal damar oluşumlarının yol açtığı değişiklikler fundoskopik muayene ile saptanarak konulmuştu (43)

Neonatal sepsis tanısı; klinik değerlendirme, fizik muayene ve sepsis tanısında altın standart olan kan kültürü incelemesi ve bunlara ek olarak diğer kültür sonuçları, C-reaktif protein ile prokalsitonin düzeyleri dikkate alınarak konulmuştu (42,43). Prokalsitonin düzeyinde hayatın ilk 48 saati içinde bir artış olduğu ve enfekte olmayan bebeklerde 53.2 ng/ml gibi yüksek prokalsitonin değerleri ölçüldüğü için yenidoğan prokalsitonin ve CRP kanı örnekleri postnatal 48 saatten sonra alınmıştı (45,46).

İstatistiksel analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 16.0 (Chicago IL.) istatistiksel analiz programı kullanılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama ve standart sapma, kesikli değer alan değişkenler ise sayı ve yüzde ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalar için bağımsız çift örnekler t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmada, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 29 tokoliz verilen ve 31 tokoliz verilmeyen preterm erken membran rüptürlü gebe yer aldı. Her iki grubun demografik özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1:Demografik özellikler

Demografik veriler	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Anne yaşı (yıl) * (Ortalama, SS)	29.41 (4.63)	30.06 (5.51)	0.62
Tedavi gebeliği (İVF)	5 (%17.24)	3 (%9.68)	0.47
Spontan gebelik	24 (%82.76)	28 (%90.32)	
İkiz gebelik	9 (%31.03)	5 (%16.13)	0.23
EMR gestasyonel yaş (hafta) * (Ortalama, SS)	30.18 (2.36)	31.76 (4.36)	0.09

SS:Standart sapma , p:İstatistiksel anlamda, İVF: İn vitro fertilizasyon

* Değerler ortalama ± SS cinsinden verilmiştir

Demografik özellikleri açısından 2 grubun arasında anlamlı farklılık olmadığı ve istatistiksel olarak kıyaslanabilir oldukları belirlendi (p>0.05).

Tablo 2: Başvuru anındaki ve konservatif izlem sırasındaki en düşük amnion sıvı indeksi

	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Başvurudaki AFI (cm) * (Ortalama, SS)	8.27 (1.13)	5.44 (1.12)	0.02
En düşük AFI (cm) * (Ortalama, SS)	5.25 (0.57)	3.81 (0.57)	0.01

SS:Standart sapma AFI: Amnion sıvı indeksi p:İstatistiksel anlamda farklılık

* Değerler ortalama ± SS cinsinden verilmiştir

Tokoliz verilen grupta başvuru esnasındaki amnion sıvı indeksi 8.27 ± 1.13 cm ve takip sırasındaki en düşük AFI 5.25 ± 0.57 cm idi. Aynı şekilde tokoliz uygulanmayan grupta ilk AFI 5.44 ± 1.12 cm iken konservatif izlem sırasındaki en düşük AFI 3.81 ± 0.57 olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 3: Maternal hemoglobin, lökosit ve CRP değerleri

	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Hemoglobin (g/dl) * (Ortalama, SS)	11.86 (0.35)	11.79 (0.35)	0.84
Lökosit (hücre/mm³) * (Ortalama, SS)	12539.13 (1049.04)	13433.33 (1053.25)	0.10

İlk CRP (mg/dl) * (Ortalama, SS)	0.89 (0.49)	0.97 (0.50)	0.87
En son CRP (mg/dl) * (Ortalama, SS)	0.80 (0.32)	1.88 (0.32)	0.31

SS:Standart sapma CRP: C-reaktif protein p:İstatistiksel anlamda farklılık

* Değerler ortalama ± SS cinsinden verilmiştir

Tokoliz verilen ve verilmeyen iki grup arasında maternal Hemoglobin, lökosit sayısı ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Başvuru sırasında bakılan ilk CRP değerleri tokoliz uygulanan hastalarda 0.89 ± 0.49 mg/dl , tokoliz uygulanmayan grupta ise 0.97 ± 0.50 mg/dl idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.87$). Gebelerin konservatif takibi sırasında, doğum eyleminden önce bakılan en son CRP değerleri tokoliz grubunda 0.80 ± 0.32 , tokoliz almayan grupta 1.88 ± 0.32 idi. Tokoliz verilmeyen hastaların CRP değerleri, tokoliz verilen gruptaki hastaların CRP değerlerinden daha yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.31$) (Tablo 3).

Tablo 4: Antenatal kortikosteroid

	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Betametazon var	27 (%93.10)	17 (54.84)	0.01
Betametazon yok	2 (%6.90)	14 (%45.10)	

Tokoliz alan grupta 27 (%93.1) olgu aynı zamanda antenatal kortikosteroid de almıştı, tokoliz uygulanmayan 31 kişilik grupta ise 17 (%54.84) olguya steroid almıştı. Tokoliz verilen grupta daha fazla gebeye antenatal kortikosteroid uygulanması yapılmış olduğu gözlemlendi (P=0.01) (Tablo 4).

Yenidoğan bebeklerin kültür sonuçları

Annelerine tokolitik tedavi uygulanmayan 16 (%51.61) yenidoğanın beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürüne bakılmış, bunların hiçbirinde üreme gözlenmemişti. Tokoliz grubunda ise bakılan 10 (%27.59) yenidoğanın BOS kültüründen ikisinde üreme olmuştu. Ancak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.07).

Yenidoğan kan kültürlerinde üreme olup olmaması açısından kıyaslandığında yine tokoliz alan ve almayan iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tokoliz almayan anne bebeklerinin 18'ine kan kültürü incelenmiş, bunlardan 3 bebeğin kan kültüründe üreme olmuştu (3/18, % 9.67). Tokoliz grubunda ise 22 yenidoğanın kan kültürlerine bakılmış bunlardan da 3'ünün kan kültüründe üreme olduğu saptanmıştı (3/22 , %10.34).

Annelerine tokoliz verilmeyen grupta yer alan 12 yenidoğanın idrar kültürü incelenmişti ve bunların hiçbirinde üreme gözlenmemişti. Tokoliz grubunda ise 8 yenidoğanın idrar kültürü incelenmiş olup bunlardan sadece birinin idrar kültüründe üreme olduğu tespit edilmişti (1/8, %3.45). Aralarında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı görüldü (p>0.05).

Yenidoğanın mide aspirasyon sıvısı (MAS) ve trakea aspirasyon sıvısı (TAS) kültürlerindeki üreme açısından her iki grup karşılaştırıldığında yine aralarında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Tokoliz verilmeyen grupta yer alan ve MAS kültürü çalışılmış olan 19 olgunun onunda üreme olmuştu. Tokoliz grubunda ise 23 yenidoğanın MAS kültürüne bakılmış ve 11'inde üreme gözlenmişti. TAS kültürleri açısından ise, tokoliz verilmemiş olan 11 olgunun 6'sında, tokoliz grubunda da 14 olgunun altısında üreme saptanmıştı.

Yenidoğan bebeklerin kan, idrar, BOS, MAS, TAS kültürü sonuçları açısından tokoliz uygulanan ve uygulanmayan iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (khi-kare testi, $p>0.05$).

Tablo 5: Tokolitik tedavinin yenidoğan parametreleri üzerine etkisi (I)

		Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
NEK		8 (%27.59)	4 (%12.9)	0.2
ROB		3 (%10.34)	4 (%12.9)	0.53
İVK	Grade I-II	8 (%27.59)	8 (%25.80)	0.37
	Grade III-IV	2 (%6.89)	1 (%3.23)	0.37
BPD		10 (%34.48)	12 (%38.7)	0.79
PDA		3 (%10.34)	2 (%6.45)	0.68

YD konvülziyon	3 (%10.34)	7 (%22.58)	0.3
YD ölüm	4 (%13.79)	6 (%19.35)	0.73

NEK: Nekrotizan enterokolit , ROB: Prematürite retinopatisi, BPD: Bronkopulmoner displazi, İVK: İntraventricüler kanama, PDA: Patent duktus arteriozus, YD:Yenidoğan p:İstatistiksel anlamda farklılık

Tokolizin, yenidoğanın prematüriteye bağlı komplikasyonları üzerine olumlu etkisinin olmadığı gözlemlendi. Tokolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta neonatal morbidite ve mortalite oranları benzerdi (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 6: Tokolitik tedavinin yenidoğan parametreleri üzerine etkisi (II)

	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Yenidoğanın ortalama hastanede yatış süresi (gün) *	32.17 (SS=4.57)	37.65 (SS=6.30)	0.49
Yenidoğanın oksijen alma süresi (gün) *	20.36 (SS=4.13)	20.63 (SS=4.93)	0.97
Mekanik ventilatör ihtiyacı (gün) *	12.10 (SS=3.36)	12.62 (SS=4.41)	0.93

SS:Standart sapma , p:İstatistiksel anlamda farklılık

*Değerler ortalama ± SS cinsinden verilmiştir

Tokoliz verilen annelerin bebeklerinde hastanede yatış süresi 32.17 ± 4.57 gün (en düşük 5, en yüksek 100 gün), tokoliz uygulanmayan anne bebeklerinde ise 37.65 ± 6.30 gün (en düşük 2, en yüksek 158 gün) olduğu gözlemlendi. Yenidoğanın oksijen alma süresi tokoliz uygulanan grupta 20.36 ± 4.13 gün (0 - 70 gün aralığında), tokoliz uygulanmayan grupta ise bu süre 20.63 ± 4.93 gün (0 – 121 gün aralığında) idi. Her iki gruptaki yenidoğanların hastanede yatış süreleri, oksijen ve mekanik ventilatör ihtiyacı duydukları gün sayısı benzerlik gösteriyordu ($p>0.05$) (Tablo6).

Tablo 7: Yenidoğan akut faz reaktanlarından prokalsitonin ve C-reaktif protein

	Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Bebek Prokalsitonin (ng/ml)	62.24 (SS=56.13)	6.36 (SS=2.05)	0.31
Bebek CRP (mg/dl)	2.45 (SS=0.63)	2.59 (SS=0.68)	0.88

SS:Standart sapma , p:İstatistiksel anlamda farklılık , CRP: C-reaktif protein

* Değerler ortalama \pm SS cinsinden verilmiştir

Yenidoğan C-reaktif protein ortalama değeri tokoliz alan grupta 2.45 ± 0.62 mg/dl, tokoliz verilmeyen grupta ise 2.59 ± 0.68 mg/dl olarak bulundu. Prokalsitonin ortalama değeri ise tokoliz alan grupta 62.24 ± 56.13 ng/dl, tokoliz uygulanmayan grupta 6.36 ± 2.05 ng/dl olduğu görüldü. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 8 : Koryoamnionit , fetal distres ve sezeryan oranları

		Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Koryoamnionit		1 (%3.45)	2 (%6.45)	0.52
Akut Fetal Distres		1 (%3.45)	6 (%19.35)	0.10
Doğum şekli	NVD	11 (%37.93)	11 (%35.48)	0.52
	C/S	18 (%62.07)	20 (%64.52)	

NVD: Normal vajinal doğum, C/S: Sezeryan ile doğum p:İstatistiksel anlamda farklılık

Tokoliz verilen grupta sadece 1 (%3.45) olguda, tokoliz verilmeyen grupta ise 6 (%19.35) olguda akut fetal distres geliştiği görüldü. Tokoliz grubunda 18 (%62.07) olgu sezeryan (C/S) ile doğum yaparken, tokoliz almayan grupta 20 (%64.52) olgunun C/S ile doğum yaptığı saptandı. Tokoliz grubunda 1 (%3.45) olguda, tokoliz almayan grupta 2 (%6.45) olguda koryoamnionit geliştiği tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 9: Hastaların latent periyot ve doğum haftası yönünden karşılaştırılması

		Tokoliz var (n=29)	Tokoliz yok (n=31)	Farklılık (p)
Doğum haftası (Ortalama, SS)		31.38 (SS=1.9)	32.46 (SS=1.9)	0.25
Latent periyot (gün) (Ortalama, SS)		10.31 (SS=2.67)	8.83 (SS=2.14)	0.67

SS:Standart sapma, p:İstatistiksel anlamda farklılık

* Değerler ortalama ± SS cinsinden verilmiştir

Tokoliz grubunda latent periyodun 10.31 ± 2.67 gün, tokoliz verilmeyen grupta latent periyodun 8.83 ± 2.14 gün olduğu saptandı. Her iki grubun latent periyotları ve doğum haftaları benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tokoliz verilen grupta başvuru esnasındaki amnion sıvı indeksi 8.27 ± 1.13 cm ve takip sırasındaki en düşük AFI 5.25 ± 0.57 cm idi. Aynı şekilde tokoliz uygulanmayan grupta ilk AFI 5.44 ± 1.12 cm iken konservatif izlem sırasındaki en düşük AFI 3.81 ± 0.57 olarak saptandı (Tablo 2). Aralarında anlamlı farklılık saptanmış olsa da ($p<0.05$), tokoliz almayan hastalardaki daha düşük amnion sıvı indeksi ile tokoliz alan hastaların daha yüksek miktardaki amnion sıvı indeksinin latent periyodu uzatmada anlamlı etkileri gözlenmedi. Her iki grubun latent periyotları benzerdi (Tablo 9).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Preterm doğumların %30-40 gibi önemli bir kısmından sorumlu olan preterm erken membran rüptürünün önlenmesi ve tedavisi günümüzde halen obstetrisyenler için sorun olmaya devam etmektedir (1,4,36). Bu konu ile ilgili bir fikir birliği olmamasına rağmen tokolitik tedaviye ilgi giderek artmaktadır. Ramsey ve arkadaşları (76), Amerika Birleşik Devletleri'nde obstetri hekimlerinin %73'ünün PEMR sonrası gebelere tokolitik tedavi uyguladığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde Yeni Zellanda Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu üyelerinin katıldığı, Buchanan ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış olduğu çalışmada da yine PEMR sonrası gebelere tokolitik tedavi uygulama oranı %75 olarak saptanmıştır (76,77).

PEMR tedavisinde tokoliz kullanılması tartışmalara yol açmıştır. Bunun en önemli sebebi; PEMR sonrası uygulanan tokolizin kontraksiyonları baskıarken, varolan gizli bir intrauterin enfeksiyonun bulgularını da maskeleyebilmesidir. Preterm erken membran rüptürünün altta yatan bir intrauterin enfeksiyon sonucu meydana geldiğini destekleyen görüşlerin yanında, bir başka görüş de steril olan amniotik kaviteye enfeksiyöz etkeninin ulaşması için PEMR'nün bir giriş yolu oluşturduğudur (14,78,90).

PEMR'nün intrauterin enfeksiyon ile yakın neden-sonuç ilişkisi, tüm erken membran rüptürü tanısı almış gebelerde enfeksiyon varlığının araştırılmasına neden olmuştur. Çalışmamızda yer alan olgulardan üçünde koryoamnionit gelişmişti ve bunlardan sadece birisine tokoliz uygulanmıştı. Koryoamnionit tanısı; uterin hassasiyet, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20000/mm³'ün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulmuştu (3,11,50,51). Çalışmamızda koryoamnionit gelişme oranlarının her iki grupta

benzer olması tokolizin koryoamnionit sıklığını arttırıcı bir etkisinin olmadığını gösteriyordu (Tablo 8). Benzer şekilde How ve arkadaşları (79), Combs ve arkadaşları (80) da tokoliz verilen PEMR'li gebelerde koryoamnionit gelişmesinde ve enfeksiyon nedenli maternal morbidite sıklığında artış olmadığını bildirmişlerdir.

Decavalas ve arkadaşlarının (86); 245 PEMR'li gebenin dahil olduğu randomize, prospektif klinik çalışmasında ise kısıtlı süreli uygulanan tokoliz ile agresif, uzun süreli uygulanan tokoliz kıyaslanmıştır. Kısıtlı süreli tokoliz (pulmoner matürasyonu sağlamak için uygulanan antenatal steroidin etkisinin oluşması için 24-48 saat ile sınırlı tokoliz) ile agresif tokoliz (doğuma kadar yada 34. gebelik haftasına ulaşana kadar uygulanan terapötik ya da profilaktik tokoliz) kıyaslandığında latent periyotlarında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kısıtlı süre ile uygulanan tokoliz grubunda agresif tokolize göre koryoamnionit ve endometrit gelişme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.

Normal gebeliklerde son trimesterde 15000/mm³'e kadar artan lökosit değerleri doğum sırasında 25000/mm³'e kadar yükselebilmektedir. Lökosit sayısının; enfeksiyonun bir göstergesi olabileceği gibi aynı zamanda bir stres yanıtı olması ve antenatal steroid uygulanması gibi birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle yorumlanması zor olmaktadır (3,54). Maternal serum CRP değerinin intrauterin enfeksiyon için önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir (50,56). Ancak birçok çalışmada da; CRP'de artmanın enfeksiyon ile birliktelik gösterdiği halde klinik kullanım için yeterince sensitif ve spesifik olmadığı gösterilmiştir (51,57,58). Çalışmamızda maternal serum CRP ve lökosit değerleri tokoliz grubunda ve tokoliz almayan grupta benzerdi. Tokolizin CRP değerini ve lökositozu arttırıcı etkisi gözlenmedi. (Tablo 3).

PEMR'nde antibiyotik kullanımını neonatal komplikasyonlar açısından inceleyen pek çok çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda kullanılan antibiyotikler, araştırma yapılan gebelik haftaları, olguların antenatal steroid

ve/veya tokolitik tedavi alıp almamaları gibi çeşitli farklılıklar içermektedir. Bu durum da, araştırma sonuçlarının kıyaslanmasını güçleştirmektedir.

Matsuda ve arkadaşları (81) yaptıkları çalışmada PEMR'li gebelerde tokolitik ve antibiyotik kombine tedavisinin; rüptürden sonra 48 saat içindeki, 7 gün içindeki ve 35. gebelik haftasından önceki doğumları azalttığı belirtmişlerdir. Ancak tedavi grubundaki hastalarda enfeksiyona bağlı morbiditesinin artmış olduğunu ve bu gruptaki yenidoğanların mekanik ventilatöre daha çok ihtiyaç duyduklarını saptamışlardır. Bu çalışmada tedavi edilen grup tokolitik ve antibiyotik tedavisini birlikte aldıkları için bu sonuçlara hangisinin sebep olduğu veya kombine tedavinin sinerjistik etkisi mi olduğu bilinmemektedir (8).

Fortunato ve arkadaşlarının (82) PEMR'li gebelerde retrospektif olarak yapmış oldukları çalışmada da; tedavi grubuna tokoliz ve antibiyotik kombinasyonu uygulanmış, kontrol grubuna ise bunların hiçbiri verilmemişti. Bu çalışmada; tokoliz ve antibiyotik uygulanan grupta gebelik süresi uzamış olsa da, 5-14 gün içinde doğum olmasa da neonatal ve maternal morbiditede azalma olmamıştır.

Bu iki çalışmada benzer sonuçlar elde edilirken iyi yönde etkinin tokolitik tedaviden, antibiyotiklerden ya da temel özellik farkından dolayı mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak, antibiyotiklerin yararlı etkisi bilindiği için (5,83,91) kanıtlanmış olumlu etkiler tokolitik tedaviden çok antibiyotiklere bağlı gibi görünmektedir (8).

ORACLE-1 çalışması PEMR-enfeksiyon-antibiyoterapi ve neonatal prognoz ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; PEMR saptanması durumunda gebelere antibiyoterapi verilmesinin doğuma kadar geçen latent periyodu uzattığını ve neonatal prognozu olumlu etkilediğini göstermiştir (5).

Tanır ve arkadaşlarının (83) yapmış oldukları çalışmada PEMR'ü gebelerin 34. gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerinde, antenatal antibiyotik kullanımı ile neonatal mortalite ve prematürite komplikasyonlarında azalma gözlenmiştir.

Çalışmamızda yer alan gebelerin tümüne profilaktik antibiyotik uygulanmıştı. Bu durum ise tokolizin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda iki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın daha sağlıklı yapılabilmesine neden oldu.

Tokoliz ile ilgili prospektif araştırmaların metaanalizinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi preterm erken membran rüptüründen sonra uygulanan tokolizin preterm doğumu önlemediği ve gestasyonel haftaya bağlı morbiditeyi azaltmadığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda prematürite komplikasyonlarından NEK, ROB, IVK, BPD gelişimi, PDA sıklığı ve yenidoğan konvülziyon oranları üzerine tokolizin herhangi bir olumlu etkisi gözlenmediği gibi; yenidoğanın hastanede yatış süresi, oksijen ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyduğu süre üzerine de yararlı bir etkisi saptanmadı (Tablo 5 ve Tablo 6).

Neonatal enfeksiyon ve neonatal sepsis tanısında kullanılan yenidoğan CRP ve prokalsitonin değerleri tokoliz alan ve almayan iki grupta da farklı değildi (Tablo 7). Neonatal sepsis tanısında altın standart olan kan kültüründe üreme oranları da tokoliz grubunda tokoliz almayan gruptan farksızdı. Tokolitik tedavinin kan kültürü üreme sonuçları üzerine bir etkisi olmadığı gibi diğer kültürlerde üreme sonuçları üzerine de, sepsis ve neonatal mortalite üzerine de herhangi bir yararı gösterilemedi. Tokoliik tedavinin; fetal distres oranlarını etkilemediği gibi sezeryan oranlarına da bir etkisi gözlenmedi.

Garite ve arkadaşları (84) da, 25-30 haftalar arasındaki PEMR'ü gebelerde tokolizin etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda da tokolizin; latent periyodu uzatmadığı, yenidoğan morbiditesi ve mortalitesi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Weiner ve arkadaşları (85) da PEMR sonrası tokoliz uyguladıkları ve tokoliz uygulamadıkları olgularda; doğum haftasında, maternal morbiditede ve neonatal morbiditede hiçbir fark ve perinatal iyileşme saptayamamışlardır.

How ve arkadaşları (79), Fortunato ve arkadaşları (82) ile Allen ve arkadaşlarının (86) çalışmalarında da tokolitik tedavinin maternal, neonatal ve perinatal yararlı etkileri gösterilememiştir.

Çalışmamızda; tokoliz verilen hastaların ilk başvurudaki ve izlem süresince tespit edilen en düşük amnion sıvı indeksi tokoliz verilmeyenlere göre daha fazlaydı. Aralarında anlamlı farklılık saptanmış olsa da ($p<0.05$), tokoliz almayan hastalardaki daha düşük amnion sıvı indeksi ile tokoliz alan hastaların daha yüksek miktardaki amnion sıvı indeksinin latent periyodu uzatmada anlamlı etkileri gözlenmedi (Tablo 2 ve Tablo 9).

Preterm erken membran rüptüründe uygulanan tokolizin latent periyodu uzatmadığı ve doğum haftası üzerine etkisinin olmadığını belirten birçok çalışma literatürde yer almaktadır (79,80,84,85,87,92). Bu bilgiler ile uyumlu olarak bizim yaptığımız araştırmada da tokolizin latent periyot ve gestasyonel yaş üzerine olumlu etkisi gözlenememiştir.

Decavalas ve arkadaşları (75), Combs ve arkadaşlarının (80) çalışmasında olduğu gibi PEMR'nde uygulanan kısıtlı süreli tokoliz ile agresif tokolizin etkilerini kıyaslamışlardır. Antenatal kortikosteroidin pulmoner matürite üzerindeki etkisini gösterebilmesi için sadece 24-48 saat ile sınırlı tutulan kısıtlı süreli tokoliz ile doğum eyleminin başlamasına kadar veya 34. gestasyonel haftaya ulaşana kadar uygulanan agresif tokoliz karşılaştırılmış

ve latent periyodu uzatmada, neonatal komplikasyonları iyileştirmede agresif tokolizin üstünlüğü saptanmamıştır.

Garite ve arkadaşları (84), Crowther ve arkadaşları (87), da yayınladıkları araştırmalarında tokolizin latent periyodu uzatmada etkisinin olmadığını vurgulamışlardır.

Latent periyodun tokolitik tedaviden etkilenmediğini bildiren çalışmaların yanında, tokolizin latent periyodu 1-2 gün uzatabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (81,82,85,86). Allen ve arkadaşları (86); PEMR'nde kontraksiyonların başlamasından sonra uygulanan tokolizin latent periyodu uzatmadığını, ancak eylemin başlamasını 1-2 gün geciktirdiğini bildirmişlerdir. Latent periyotta bu 1-2 günlük uzamanın yenidoğan sonuçları üzerine iyileştirici bir etki yapmadığı da belirtilmiştir.

Christensen ve arkadaşları (88) 28-36 gestasyonel haftalardaki PEMR'lü gebelerde çift kör bir çalışma ile tokolizin etkilerini araştırmışlardır. Tokoliz alan grupta olguların hiçbiri ilk 24 saat içinde doğurmamıştır ancak 24 saatten sonra tokoliz alan ve almayan olgularda latent periyotta bir fark görülmemiştir.

Jazayeri ve arkadaşlarının (89) 2003 yılında PEMR sonrası MgSO₄ ile tokoliz uygulanan ve hiç tokoliz verilmeyen iki grup hastayı kıyasladıkları retrospektif çalışmada; ilginç olarak tokoliz alanların 48 saat içinde doğurmaya daha yatkın oldukları, ayrıca 7 gün içinde gerçekleşen doğum oranının tokoliz grubunda daha fazla olduğunu saptamışlardır. Muhtemelen bu çalışmada tokoliz uygulanan grubun uterin aktivitesi daha fazla idi ve bu sebepten dolayı erken doğum için risk taşıyordu.

Preterm erken membran rüptürü ile komplike 28-34. gebelik haftalar arasındaki gebelerin konservatif takibinde tokolitik tedavinin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda; tokolizin koryoamnionit riskini arttırmadığını,

latent periyotta uzamaya neden olmadığını, doğum haftasını ve doğum şeklini etkilemediğini, gestasyonel haftaya bağlı neonatal morbiditeyi azaltıcı etkisinin olmadığını ve neonatal mortaliteyi tokoliz almayan gruptan farklı bir şekilde etkilemediğini gözlemledik ve sonuçlarımızın literatürde yer alan verilerle uyumlu olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; preterm erken membran rüptürünün konservatif takibinde tokolitik tedavinin yerini araştırdığımız bu çalışmada; tokolizin latent periyodu uzatmada, neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olmadığı ancak enfeksiyon riskini önlemek için kullanılan antibiyotiklerin ve fetal pulmoner matürasyonu sağlamak için uygulanan steroidin etkili olabilmesi için kısa süreli de olsa vakit kazanmak amacıyla kullanılabileceğini gözlemledik. Fakat bu konuda daha fazla prospektif plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 738-49
- 2) Garite TJ. Premature rupture of the membranes. In Creasy RK, Rcsnik R (eds): *Maternal and Fetal Medicine, Principles and Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 625-38
- 3) Garite TJ, Spellacy WN. Preterm premature rupture of the membranes. In: Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Seventh Edition Philadelphia, JB Lippincott; 1994: 305-15
- 4) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93
- 5) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 989-94
- 6) Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885-95
- 7) Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998; 339:1434-9

- 8) Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? Clin Obstet and Gynecol 2007; 50: 487-96
- 9) Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD. Births: preliminary data for 2002. In National vital Statistics reports from the Centers for disease control and prevention, National center for health statistics, National vital Statistics system 2003; 51: 1-20
- 10) Benirschke K. Placental implantation development. In: Eden RD, Boehm FH. Assesment and Care of the Fetus: Physiological, Clinical and Medicolegal Principles. Norwalk CT: Appleton and Lange, 1990: 151-9
- 11) Söylemez F. Erken membran rüptürü. In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Gürkan T, Önderoğlu LS (Eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, 1996: 1481-9
- 12) Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, et al. Preterm premature rupture of membranes. Nutritional and socioeconomic factors. Obstet Gynecol 2002; 100: 1250-6
- 13) Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes: Pathophysiology, detection, and management. Clin Perinatol 2001; 28: 735-51
- 14) McGregor JA, French JI, Parker R, et al. 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: 157-67
- 15) Helmig BR, Romero R, Espinoza J, et al. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes,

parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 237-46

16) Draper D, McGregor J, Hall J, et al. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1506-12

17) Hannah M, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996; 334: 1005-10

18) Ugwumadu AHN. Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynaecol* 2002;14: 115-18

19) Mcgergor JA, French JI, Parker R, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157-62

20) French JI, McGregor JA, Draper D, et al. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 715-24

21) Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, et al. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1115-24.

22) Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 873-9

- 23) Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol* 2005; 167: 1443-9
- 24) Hnat MD, Mercer BM, Thurnau G, et al. Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 164-8
- 25) Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 196-9
- 26) Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216-21
- 27) Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 : 32-37
- 28) Jay D. Iams. Preterm Birth. In; Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebly, Joe Leigh Simpson (eds): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Third edition New York Churchill Livingstone 1996; 743-820
- 29) Carroll S, Blott M, Nicolaides KH. Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 18-25
- 30) Darj E, Lyrenas S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 295-7

- 31) Jeurgens-Borst AJ, Bekkers RL, Sporken J, et al. Use of insulin like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 11-4
- 32) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1007-19
- 33) Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin Perinatol* 2001; 28: 761-85
- 34) Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 184: 459-62
- 35) Keirse M. New Perspectives for the Effective Treatment of Preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-28
- 36) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2004; 31: 765-82
- 37) Ramsey PS, Goldenberg RL. Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed)*. St. Louis, Mo: Mosby; 2002: 287-319
- 38) Varner MW, Galask RP. Conservative management of premature rupture of the membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 39-45
- 39) Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 2141-8

- 40) Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory Distress Syndrome and its management. In: Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed). Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Mosby, St Louis: 2002; 1001-11
- 41) Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed). Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Mosby, St Louis: 2002; 1057-70
- 42) Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. Clin Perinatol 2001; 28: 837-47
- 43) Hansen T, Gorbet A. Respiratory System. In: Taeusch HW, Ballards RA (eds). Avery's disease of the Newborn 7 th edition. Philadelphia. WB Saunders 1998 pp 541-685
- 44) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 179-201
- 45) Monneret G, Labaune JM, Isaac C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. Acta Paediatr 1997; 86: 209-12
- 46) Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998; 26: 664-72.
- 47) Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L. Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact. Arch Pediatr 2007; 14 : 49-53
- 48) Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? Clin Obstet Gynecol 1998; 41: 3-11

- 49) Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1162-6
- 50) Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes *BJOG* 2007 ;114: 796-801
- 51) Yoon BH, Jun JK, Park KH, et al. Serum C-Reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol* 1996; 88: 1034-40
- 52) Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, et al. Characteristics of women in preterm labor, Association with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 509-14
- 53) Watts OH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 176-80
- 54) Vaisbuch E, Levy R, Hagay Z. The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinat Med* 2002; 30: 287-91
- 55) Salzer HR, Genger H, Muhar U, et al. C-reactive protein: An early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 365-7
- 56) Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17

- 57) Fisk NM, Fysh J, Child AG, et al. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1159-64
- 58) Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 849-63
- 59) Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28: 861-75
- 60) Moretti M, Sibai B. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 390-6
- 61) Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, et al. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 75: 477-83
- 62) Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 466-75
- 63) Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 678-89
- 64) Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK. Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 60-4
- 65) Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-30

- 66) Mercer BM, Crocker L, Boe N, Sibai B. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 775-82
- 67) Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 883-91
- 68) Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 875-9
- 69) NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8
- 70) Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35
- 71) Linder N, Ohel G, Gazit G, et al. Neonatal sepsis after prolonged premature rupture of membranes. *J Perinatol* 1995; 15: 36-8
- 72) Christmas JT, Cox SM, Andrews W et al. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 759-62
- 73) Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997; 278: 989-95
- 74) ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 75-84

75) Decavalas G, Mastrogiannis D, Papadopoulos V, Tzingounis V. Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 143-7

76) Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, et al. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1497-502

77) Buchanan S, Crowther C, Morris J. Preterm prelabour rupture of the membranes: a survey of current practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 400-3

78) Romero R, Gomez R, Conoscenti G, et al. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 41-56

79) How HY, Cook CR, Cook VD, et al. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 8-12

80) Combs CA, McCune M, Clark R. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1723-8; Discussion 1728-31

81) Matsuda Y, Ikenoue T, Hakanishi H. Premature rupture of the membranes--aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 102-7

82) Fortunato SJ, Welt SI, Eggleston M, et al. Prolongation of the latency period in preterm premature rupture of the membranes using prophylactic antibiotics and tocolysis. *J Perinatol* 1990; 10: 252-6

83) Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82: 167-172

84) Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388-93

85) Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 216-22

86) Allen SR. Tocolytic therapy in preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 842-8

87) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* The Cochrane Library, Copyright 2003. Most Recent Update: 2002

88) Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, et al. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 187-90

89) Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2003; 20: 189-93

90) Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005; 22: 287-97

91) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1051-7

92) Fontenot T, Lewis DF. Tocolytic therapy with preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28: 787-96

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve değerli tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Yalçın Kimya olmak üzere bölüm başkanımız ve değerli hocamız Prof. Dr. Candan Cengiz, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Osman Develiođlu ve Doç. Dr. Hakan Ozan'a, rotasyon eğitimim esnasında emeği geçen tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, beni sürekli destekleyen canım babam, annem ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nebahat UYSAL
BURSA - 2008

ÖZGEÇMİŞ

Bulgaristan' ın Filibe kentinde doğdum. İlk öğretimimi Filibe'de, lise öğretimimi Bursa Yıldırım Bayazıt Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002-2003 dönemi Tıpta Uzmanlık sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi hakkı kazandım.