

Can We Determine the Time Elapsed until the Birth in Preterm Premature Rupture of Membranes (Pprom) and Preterm Labor (Pte)? [Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü (Pprom) Ve Preterm Eylem (Pte)'De Doğuma Kadar Geçen Süreyi Belirleyebilir Miyiz?]

Efser Oztas¹, Sibel Ozler¹, Derya Solmaz¹, Sibel Saygan², Dilek Uygur¹, Turhan Caglar¹, Nuri Danisma¹

¹ Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey

² Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Department of Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

We aimed to determined; affect of clinical, laboratory, and ultrasonographic factors the time elapsed until the birth in midtrimester PPRM and PTE. Total 448 PPRM and PTE patients were conceived which applicant the Perinatology Department of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital between 2012-2014 years. PPRM group consisted of 237 patients; PTE group consisted of 211 patients. PPRM and PTE groups were divided into subgroups as cervical culture positive and negative PPRM and PTE groups. Risk factors of until the time of birth was determined by multivariate regression analysis in cervical culture positive PPRM and PTE groups. Cervical length measured by TVUSG=0,907, 95% CI = 0,823-0,999 and amniotic fluid index (or= 0,962, 95% CI= 0,946-0,980. were determined risk factors of until the time of birth in cervical culture positive PPRM group. First pregnancy OR= 1,533, 95%CI=1,054-2,230 and manual cervical dilation OR = 2,802, 95% CI =1,915-4,099 were determined risk factors of until the time of birth in cervical culture positive PTE group. When we look at most of reproducing micro-organism; first Candida 43 (40,95%) -38 (43,67%) and second E. Coli 38 (36,19%)- 33 (37,93%), respectively in PPRM and PTE group. Reproducing micro-organism in cervical culture was not different between the groups. Servical lenght and AMI have been affected the the time of birth in PPRM group. Manuel servical space and first pregnancy have been affected the time of birth in PTE group.

Keywords: Preterm premature rupture of membranes, preterm labor, cervical culture, ultrasonography

(Rec.Date: Dec 13, 2015

Accept Date: Jan 11, 2016)

Corresponding Author: Sibel Ozler, Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey

E-mail: sibelozler@gmail.com

Can We Determine the Time Elapsed until the Birth in Preterm Premature Rupture of Membranes (Pprom) and Preterm Labor (Pte)? [Preterm Prematür Erken Membran Rüptürü (Pprom) Ve Preterm Eylem (Pte)'De Doğuma Kadar Geçen Süreyi Belirleyebilir Miyiz?]

Efser Oztas¹, Sibel Ozler¹, Derya Solmaz¹, Sibel Saygan², Dilek Uygur¹, Turhan Caglar¹, Nuri Danisma¹

¹ Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey

² Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Department of Microbiology, Ankara, Turkey

Özet

PPROM ve PTE olan gebelerin doğum haftasına kadar geçen süreye etki eden klinik, laboratuvar ve ultrasonoğrafik faktörleri belirlemeyi amaçladık. 2012-2014 yılları arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniğine PTE ve PPRM tanısı olan toplam 448 gebe alındı. 237'i PPRM ve 211'i PTE olan gebelerden oluşmaktaydı. PPRM ve PTE gruplarındaki gebeler serviks kültüründe üreme olan ve olmayanlar olarak kendi arasında alt gruplara ayrıldı. Serviks kültüründe üreme olan PPRM ve PTE gruplarında eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürelerle etki eden risk faktörleri multivariate regresyon analizi ile belirlendi. Serviks kültüründe üreme olan PPRM grubunda; TVUSG ile ölçülen servikal uzunluk için $OR=0,907$, $95\%CI = 0,823-0,999$ ve amniyotik sıvı indexi $OR= 0,962$, $95\%CI= 0,946-0,980$, SK üreme olan PTE grubunda ise ilk gebeliği olanlarda $OR= 1,533$, $95\%CI=1,054-2,230$ ve manuel servikal açıklık için $OR = 2,802$, $95\%CI =1,915-4,099$ olarak belirlendi. PPRM ve PTE gruplarda sırası ile serviks kültüründe üreyen mikro-organizmalara baktığımızda her iki grupta da en çok üreyen organizma kandida 43 (%40,95) - 38 (%43,67) ve ikinci en sık üreme olan organizma ise E.coli 38 (%36,19) - 33 (%37,93) idi. Gruplar arasında serviks kültüründe üreyen mikro-organizma açısından fark yoktu. PPRM grubunda, servikal uzunluk ve amniyotik sıvı miktarı doğuma kadar geçen süreyi etkileyen faktörleridir. PTE grubunda ise manuel servikal açıklık ve ilk gebeliği olanlar eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen süreyi etkileyen en önemli faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Preterm prematür erken membran rüptürü, preterm eylem, servikal kültür, ultrasonografi

(Rec.Date: Dec 13, 2015

Accept Date: Jan 11, 2016)

Corresponding Author: Sibel Ozler, Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey

E-mail: sibelozler@gmail.com

Giriş

Preterm eylem (PTE), otuz yedinci gestasyonel haftadan önce uterin kontraksiyonlar ile birlikte servikal açıklığın olması [1,2], Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü (PPROM) ise uterin kontraksiyonlar başlamadan önce amniyotik membranın açılması olarak tanımlanmaktadır [3]. PPRM tüm preterm doğumların yaklaşık olarak üçte birinde görülmektedir [1,4]. PPRM ve PTE, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi yaygın fetal komplikasyonlara ve kanama, inflamasyon, uterin ve sistemik enfeksiyon gibi maternal komplikasyonlara neden olmaktadır [5]. PPRM ve PTE patogeneğinde, maternal-fetal hipotalamik aksın aktivasyonu, inflamasyon ve/veya enfeksiyon, desidual kanama ve patolojik uterin distansiyon suçlanmaktadır. PTE ve PPRM etiyopatogenezi hala kesin olarak açıklanamamıştır. Düşük sosyoekonomik durum, erken gebelik haftalarında meydana gelen servikal kısalık ve açıklık, önceki gebelikte PTE ve/veya PPRM olması, multipl gebelik, polhidroamniyos, geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü, uterin anomali öyküsü, sistemik ve/veya üriner enfeksiyon olması, sigara kullanımı gibi birçok faktör PTE ve PPRM için risk faktörleri arasında sayılmaktadır [6].

Genito-üriner sistem enfeksiyonları PPRM da tanımlanan en yaygın risk faktörüdür [7]. PTE ve PPRM, hastalarında antenatal takiplerde etiyolojinin daha çok genitoüriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklandığı düşünüldükçe kültürde üreme oranı az da olsa B-streptokok taraması, WBC ve m-CRP takibi, gerekirse profilaktik antibiyotik tedavisi [8], fetal komplikasyonların en aza indirilmesi için kortikosteroid uygulaması [9], doğumun süresinin uzatılması veya doğumun önlenmesi için tokoliz uygulaması ayrıca ultrasonografik olarak servikal uzunluk ölçümü yapılmaktadır [10,11]. PTE, gestasyonel haftalara göre servikal uzunluk ölçümlerinin doğum kadar geçen süreyi prediktivite ettiğini gösteren oldukça fazla çalışma vardır. < 24 gestasyonel haftada PTE olan hastalardan, servikal uzunluğu < 25 mm ölçülenlerde doğum < 26 haftada meydana gelmektedir [12]. > 24 gestasyonel haftada servikal uzunluk ölçümleri sadece daha önce PTE öyküsü olan subgrularda doğuma kadar geçen süreyi öngörebilmek için kullanılmaktadır [13,14]. Buna rağmen antenatal uygulamalar ve takip protokolleri yönünden standart herhangi bir uygulama yoktur. PPRM ve PTE başladığı gestasyonel haftada perinatal sonuçları etkileyen en önemli faktördür [16-18]. < 24 gestasyonel haftada oluşan PPRM ve PTE de hem doğuma kadar geçen süre daha kısa hem de perinatal komplikasyonlar daha fazladır [19], gebeliğin ikinci yarısında olan PPRM ve

PTE hastalarında perinatal komplikasyon oranı oldukça azalmıştır [19]. Buda bize esas olarak perinatal komplikasyonların azaltılmasında doğuma kadar geçen sürenin uzatılamamasının öneminin olduğunu göstermektedir.

PTE ve PPRM un tetikleyicisi ne olursa olsun prematurite ve düşük doğum ağırlığına bağlı oluşabilecek neonatal komplikasyonların azaltılması ve eylemin başladığı erken gestasyonel haftalardan doğuma kadar geçen sürenin uzatılması; bu dönemdeki PTE ve PPRM hastalarında antenatal yapılması gereken klinik uygulamaları, laboratuvar tetkiklerinin ve ultrasonoğrafik takip protokollerinin doğru ve zamanında yapılması ile mümkün olacaktır. Çalışmamızda; gebeliğin ikinci yarısında de PTE ve PPRM gebelerin doğum haftasına kadar geçen süreye etki eden klinik, laboratuvar ve ultrasonoğrafik faktörlerden hangilerinin önemli olabileceğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2012-2014 yılları arasında Perinatoloji Kliniğine PTE ve PPRM tanısı ile kabul edilen toplam 448 gebe retrospektif olarak alındı. Çalışma hastanemizin 29/07/2015 tarihli Eğitim Planlama Kurulu toplantısında onaylanmıştır. PTE ve PPRM gruplarındaki gebeler yaş, vucüt kitle indexi (VKİ), gebelikte alınan kilo, eylemin başladığı hafta ve sigara kullanımı yönünden homojenize edildi. PTE grubu, her 20 dakikada 4 veya her 60 dakikada 8 kez olan 120 montevideo ünitesi üzerindeki uterin kontraksiyona eşlik eden, %80 servikal silinmesi ve/veya ≥ 2 cm servikal açıklığı olan [20] gebelerden oluşmaktaydı. PPRM grubunda ise PTE tanı kriterlerine eşlik eden steril spekulum muayenesinde membran rüptürü saptanan gebeler alındı. Tüm gebelerin ilk trimester CRL ölçümleri ile gestasyonel haftaları belirlendi. Gebelere Toshiba Aplio 500 marka TUS-A500 MCAUS0221EA 2012-04 TME/TMSE/D numaralı ultrason cihazı ile obstetrik ultason yapılarak fetal biyometri ölçüldü, dört kadrandan amniyotik sıvı indeksi Rutherford'un tarifindeki ilkelere göre hesaplandı [23]. Gebelere transvajinal ultrason (TVUSG) ve manuel muayene yapılmadan önce servikal kültür ve idrar kültürü alındı. Alınan kültür örnekleri; besin substratı (kalp ekstrakı ve peptonlar) 20,0 g/L; Sodyum klorür (NaCl) 5,0 g/L ve agar-agar 15,0 g/L içeren pH= 6.8 olan kanlı ağara ekim yapıldı. Toshiba Aplio 500 marka TVUSG ile servikal ölçümler aynı anda internal os, eksternal os, servikal kanal ve endoservikal mukozanın görüntülenebildiği kesitte ve ekranın %75 ini kapsayacak şekilde büyütülerek yapıldı. Ayrıca internal os ve eksternal os

arasındaki uzunluk tek hat üzerinde değilse, lineer bölümler halinde ölçüldü ve bunlar toplanarak toplam servikal uzunluk bulundu ve milimetre (mm) olarak not edildi. Tüm hastaların yatıştaki hemogram (beyaz kan hücreleri, nötrofil ve lenfosit sayısı) ve biyokimya (C-reaktif protein) parametreleri biyokimya laboratuvarımızda Beckman Coulter (High Wycombe, UK) Gen-S ile analiz edildi. Pürülan vaginal akıntı, annede taşikardi ($> 100/\text{dk}$) ve ateş kliniği olan gebeler koriyoamniyonit olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan gebelerin kabullerinde ateş, nabız gibi vital bulgular kaydedildi. Vitalleri stabil olan gebeler alındı. Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gestasyonel diyabet (GDM), genito-üriner sistem dışında enfeksiyonu olan gebeler, üriner sistemde katateri olanlar, multipl gebelikler, polihidroamniyos, fetal anomalisi olan gebelikler, uterin anomalisi olan, geçirilmiş uterin cerrahisi (metroplasti operasyonu, myomektomi, operatif histereskopi) ve/veya servikal cerrahi olan gebeler çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza aldığımız gebelerden PPRM olan gruptaki hastalara koriyoamniyonit kliniği dışlandıktan sonra hastane şartlarında takip ettiğimiz PPRM gebelere, fetal monitorizasyon yapıldı, antibiyoterapi uygulandı, fetal akciğer maturasyonu için betametazon tedavisi ve maturasyon için gerekli sürenin tamamlanması için erken membran rüptürü ile birlikte uterin kontraksiyonu olan PPRM gebelere tokolitik tedavi uygulandı [4,21,22].

Tüm PTE ve PPRM gebeler takipleri sırasında fetal pulmoner maturasyon için kortikosteroid, tokolitik tedavi protokolü (hidrasyon, nidilat tokolizi) uygulandı. Tüm PPRM hastalara en az yedi gün intravenöz ampisilin antibiyotik profilaksisi yapıldı, çalışmaya dahil edilen gebeler arasında uterin hassasiyeti olan, spot idrar mikroskopisinde lökosit, nitrit, bakteri saptanan PTE grubuna profilaktik antibiyotik tedavisi uygulandı.

İstatistik Analizi

Çalışmanın verilerinin analizi SPSS-17 ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Verilerde; ortalama (%95 güven aralığında) veya olgu sayıları ve yüzde değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama değerler arasındaki farklılıklar Student's t testi ile analiz edildi. Nominal veriler Pearson's chi-square testi ile analiz edildi. PPRM ve PTE gruplarda ayrı ayrı doğum süresinin yedi günden az olmasını prediktivite eden faktörlerin odds ratio ve %95 güven aralığı kullanılarak Logistic Regression analizi yapıldı. P value 0.05 den az olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya PTE ve PPRM tanısı ile kliniğimize yatırılan toplam 448 gebe alındı. 237'i PPRM grubunda olan gebelerin 105 (%44,30)'inin serviks kültüründe üreme vardı, 132 (%55,70)'ının serviks kültüründe üreme yoktu. PTE grubuna 211 gebe alındı, bu gebelerin 87 (%41,23) ünde servikal kültürde üreme vardı, 124 (%58,77) sında serviks kültüründe üreme yoktu. PPRM ve PTL grupları yaş, vücut kitle indexi (VKI), sigara kullanımı, PPRM ve PTL olan haftalar açısından homojenize edildi. Grupların demografik ve ultrasonografik özellikleri tablo 1 de yer almaktadır. PPRM grubunda serviks kültüründe üreme olan ve olmayan gruplar arasında, transvaginal ultrasonografik (TVUSG) servikal uzunluk, manuel servikal açıklık, amniyotik sıvı indexi (ASI), doğum haftası, doğum şekli ve doğum haftaları arasında fark saptanmadı. PTE grubunda serviks kültüründe üreme olan grupta TVUSG servikal uzunluk ölçümü serviks kültüründe üreme olmayan gruba göre anlamlı olarak kısalmıştı. (sırası ile; 28.2 ± 11.4 ve 30.2 ± 10.4 , $p=0,036$) (Tablo 1). Ayrıca PTE grubunda serviks kültüründe üreme olan ve olmayan grup arasında manuel servikal açıklık, ASI, doğum haftası, doğum şekli ve doğum haftaları arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

PPROM ve PTE gruplarında serviks kültüründe üreme olan ve olmayan hastalarda eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen süreler arasında fark izlenmedi, fakat PPRM olan grupta doğuma kadar geçen süre ortalama iki hafta, PTE grubunda ise ortalama dört hafta idi. PPRM ve PTE olan gruplar arasında eylemin başladığı gebeliğin ikinci yarısında olan gebelerde doğuma kadar geçen süre arasında ortalama iki hafta fark izlendi (Tablo 1).

Tablo 1. PPRM ve PTE gruplarında serviks kültüründe üreme olan ve olmayan grupların demografik, ultrasonografik özellikleri ve obstetrik sonuçlar

	PPROM n= 237		p değeri	PTE n=211		p değeri
	Serviks kültürü pozitif n=105 (44,30%)	Serviks kültürü negatif n= 132 (55,70%)		Serviks kültürü pozitif n= 87 (41,23%)	Serviks kültürü negatif n=124 (58,77%)	
Yaş (yıl)	27.5 ± 5.8	28.1 ± 6.3	0.344	26.3 ± 6	26.8 ± 5.7	0.343
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	29.4 ± 0.36	29.33 ± 0.3	0.799	29.2 ± 0.8	29.31 ± 0.72	0.818
Gebelikte alınan kilo (kg)	11.07 ± 4.8	11.09 ± 4.8	0.968	12.0 ± 4.4	12.6 ± 7.2	0.263
Sigara Kullanımı	1.16 ± 2.9	1.18 ± 3.2	0.967	0.5 ± 1.9	0.9 ± 2.9	0.123
Gravida	1.9 ± 1.2	2.3 ± 1.3	0.005	1.9 ± 1.2	2.09 ± 1.3	0.318
Eylemin Başladığı Hafta	30.3 (29.1- 33.4)	31.3 (30.4- 34.5)	0.119	30.6 (26.2-33.1)	31.1 (27.4- 34.5)	0.620
Transvaginal ultrasonografik (TVUSG) servikal uzunluk (mm)	28.3 ± 10.7	28.8 ± 10	0.641	28.2 ± 11.4	30.2 ± 10.4	0.036
Manuel Servikal Açıklık (cm)	1.2 ± 1.5	1.09 ± 1.4	0.195	1.3 ± 1.8	1 ± 1.6	0.620
Amniyotik Sıvı İndeksi (ASİ)	62.89 ± 36.2	62.3 ± 36.8	0.888	109.7 ± 26.8	111.4 ± 30.5	0.479
Doğum Haftası	32.5 (27.1 -36.2)	33.1 (29.5- 36.7)	0.260	35.3 (31.2- 38.2)	35.7 (31.5-39.2)	0.280
Doğuma kadar geçen süre	ilk 24 saat (1.gün)	25 (%23.6)	0.819	13 (14,95 %)	16 (12.9 %)	0.653
	1-3. gün	18 (%17.2)		8 (9,2 %)	9 (7,25 %)	
	3-5. gün	10 (9.4%)		2 (2,3 %)	6 (4.84 %)	
	5-7. gün	9 (8.3 %)		6 (6.9%)	4 (3.22 %)	
	7-15. gün	5 (5 %)		8 (9.2 %)	9 (7.25 %)	
	15-21. gün	7 (6.7 %)		7 (8.04 %)	10 (8.06 %)	
	21 günden sonra	31 (29.4 %)		43 (49,42 %)	70 (56,45 %)	
Doğum Ağırlığı	1987.5 ± 851.5	2076.8 ± 861.4	0.299	2528.7 ± 849	2652.8 ± 836	0.101
Doğum şekli	Vajinal	55 (%52,39)	0.229	52 (59.6 %)	67 (53 %)	0.203
	Sezaryen	50 (%47,61)		35 (40.4 %)	57 (37 %)	

PPROM ve PTE gruplarında serviks kültüründe üreme olan ve olmayan gebelerin laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda; PPRM ve PTE gruplarında ayrı ayrı serviks kültüründe üreme olan ve olmayan gebeler karşılaştırıldığında spot idrar sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların eylem başladığında alınan hematolojik laboratuvar parametrelerine bakıldığında, sadece PPRM grubunda serviks kültüründe üreme olanlarda nötrofil sayısı serviks kültüründe üreme olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırası ile; 9,03±3,61 ve 8.8±3.4, p=0,029) (Tablo 2).

Tablo 2. PPROM ve PTE gruplarında laboratuvar parametreleri

		PPROM n= 237		P değeri	PTE n=211		P değeri
		Serviks kültürü pozitif n=105 (44,30%)	Serviks kültürü negatif n= 132 (55,70%)		Serviks kültürü pozitif n= 87 (41,23%)	Serviks kültürü negatif n=124 (58,77%)	
Spot idrar mikroskopisi	Normal	65 (% 61,9)	95 (%71,96)	0.111	50 (43.8%)	82 (%66,12)	0.083
	Nitrit	0 (0 %)	3 (%2,27)		0(0%)	3 (%2,42)	
	Bakteri	4 (% 3,80)	5 (%3,78)		3 (2.5%)	5 (%4,03)	
	yer yer Bakteri bol	2 (% 1,90)	0 (0%)		4(3.3%)	3 (%2,42)	
	Lökosit (beyaz küre)	24 (% 22,85)	18 (%13,63)		22 (19.2%)	27 (%21,77)	
	Protein pozitif	10 (%9,52)	11 (%8,33)		8 (5.0%)	4 (%3,22)	
Beyaz Kan Hücresi eylem Haftası (WBC) (mm3)		12,32 ±3.95	11.76 ±3,85	0.186	12.0 ± 3.8	10.5 ±5	0.451
Nötrofil sayısı		9,03 ±3,61	8.8 ±3.4	0.029	9.4 ±3.6	9.2 ±3.6	0.596
Lenfosit sayısı		1.8 ±0.6	1,84 ±0,68	0.177	1.8 ±0.7	1.8 ±0.8	0.909
Ortalama Platellet Hacmi (MPV)		10.1 ±1.0	10.1 ±1.28	0.679	10.1 ±1.0	10.1 ±0.9	0.615
Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (Rdw)		14.4 ±2.6	14.1 ±1.5	0.179	14.2 ±1.9	14.2 ±1.9	0.984
Trombosit crit (PCT)		13.7 ±11.7	12.3±2.03	0.168	0.23 ±0.06	0.23 ±0.06	0.900
Trombosit Dağılım Aralığı (PDW)		12.5 ±2.3	12.4 ±2.2	0.810	12.3 ±2.5	12.4 ±2.3	0.496
Büyük Hücreli Trombosit Oranı (PLCR)		26.4 ±7.0	26.25 ±6.8	0.733	27.3 ±19.4	26.8 ±7.2	0.709
Mikro- CRP (C-reaktif protein)		18.73 ±33.14	19.76 ±41.7	0.798	24.6 ±40.5	25.2 ±40.0	0.867

Tablo 3. PPROM ve PTE gruplarında serviks kültüründe üreyen patojenler

Serviks kültüründe üreyen patojenler	PPROM n=105	PTE n=87
E.coli	38 (%36,19)	33 (%37,93)
Kandida	43 (% 40,95)	38 (% 43,67)
B-grubu Streptokok	2 (% 1,90)	2 (%2,23)
Klepsiella Pnömoni	13(%12,38)	4 (%4,6)
Enterobakter Aerogenez	2 (%1,90)	1 (% 1,15)
Proteus Mirabilis	2 (%1,90)	2 (%2,3)
Enterokokus Fekalis	3 (% 2,85)	3 (%3,50)
Klepsiella Oxytoca	1 (% 0,95)	2 (%2,37)
Staf Aureus	1 (% 0,95)	2 (%2,3)
Streptokokus Agalactia	0 (% 0)	0 (%0)
Acinetobakter	0 (% 0)	0 (%0)

PPROM ve PTE gruplarında serviks kültüründe üreyen mikroorganizmalara baktığımızda sırayla en çok üreyen organizma Kandida 43 (%40,95) -38 (%43,67), E.coli 38 (%36,19)- 33 (%37,93) ve Klepsiella Pnömoni 13 (%12,38)- 4 (%4,60) dir. Gruplar arasında serviks kültüründe üreyen organizmalar arasında herhangi bir fark yoktur ($p=0,673$) (Tablo 3).

Serviks kültüründe üreme olan PPROM ve PTE gruplarında ayrı ayrı eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin 7 günden kısa olması ile ilişkisi olan demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikler ile ilişkisine baktığımız regresyon modelinde, PPROM grubunda serviks kültüründe üreme olan gebelerde TVUSG ile ölçülen servikal uzunluk için $OR=0.907$, $95\%CI = 0.823-0.999$, $p=0,047$ ve ASİ $OR= 0.962$, $95\%CI= 0.946-0.980$, $p<0.001$ belirlendi. İstatistiksel olarak PPROM grubunda serviks kültüründe üreme olan gebelerde TVUSG ile ölçülen servikal uzunluğun ve ASİ azalması eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin 7 günden daha kısa süre gerçekleşmesini anlamlı olarak arttırmaktadır (sırası ile; $p=0,047$ ve $p<0,001$) (Tablo 4). PTE grubunda serviks kültüründe üremesi olan gebelerde ise ilk gebeliği olanlarda $OR= 1.533$, $95\%CI=1.054-2.230$, $p=0.025$ ve manuel servikal açıklık

için OR = 2.802, %95Cl = 1.915-4.099, $p < 0.001$ olarak belirlendi. İstatistiksel olarak PTE grubunda serviks kültüründe üreme olan gebelerde ilk gebeliği olanlarda ve manuel servikal açıklığı artmış olan gebelerde eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin yedi günden daha kısa sürede gerçekleşmesini anlamlı olarak arttırmaktadır (sırası ile; $p = 0,025$ ve $p < 0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Serviks kültüründe üreme olan PPROM ve PTE gruplarında, doğuma kadar geçen sürenin 7 (yedi) günden az olmasını belirlemede değişkenlerin univariate ve multivariate regresyon modeli.

	PPROM				PTE			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri
Yaş (yıl)	1,055(1,0001-1,112)	0,046	1,049(0,967-1,138)	NS	1,003(0,955-1,053)	NS		
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	0,174(0,001-31,951)	NS			0,990(0,950-1,031)	NS		
Gebelikte alınan kilo (kg)	0,893(0,836-0,954)	0,001	0,967(0,873-1,071)	NS	0,939(0,875-1,007)	NS		
Sigara Kullanımı	0,981(0,881-1,092)	NS			1,012(0,849-1,207)	NS		
Gravida (nulligravida)	1,207(0,911-1,598)	NS			1,246(1,005-1,545)	0,045	1,533(1,054-2,230)	0,025
Transvaginal ultrasonografik (TVUSG) servikal uzunluk (mm)	0,883(0,847-0,921)	<0,001	0,907(0,823-0,999)	0,047	0,872(0,839-0,906)	<0,001	0,924(0,802-1,066)	0,056
Manuel Servikal Açıklık (cm)	2,320(1,684-3,196)	<0,001	1,320(0,594-2,932)	NS	2,680(2,036-3,527)	<0,001	2,802(1,915-4,099)	<0,001
Amniyotik Sıvı İndeksi (ASI)	0,965(0,953-0,976)	<0,001	0,962(0,946-0,980)	<0,001	0,991(0,979-10,004)	NS		
Wbc (mm ³)	0,916(0,842-0,997)	0,043			1,064(0,985-1,149)	NS		
Nötrofil sayısı	0,971(0,933-1,010)	NS			1,066(0,984-1,155)	NS		
Mikro- CRP	1,009(0,997-1,021)	NS			0,998(0,89-1,007)	NS		
Nötrofil /Lenfosit	1,030(0,831-1,277)	NS			1,181(1,031-1,352)	0,016	1,132(0,914-1,403)	0,153
Trombosit /Lenfosit	0,502(0,225-1,121)	NS			1,000(1,000-1,000)	NS		

Serviks kültüründe üreme olmayan PPROM ve PTE gruplarında ayrı ayrı eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin 7 günden kısa olması ile ilişkisi olan demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikler ile ilişkisine baktığımız regresyon modelinde, PPROM grubunda serviks kültüründe üreme olmayan gebelerde TVUSG ile ölçülen servikal uzunluk için OR=0.881, 95%CI = 0.810-0.957, $p = 0.003$ ve ASI OR= 0.984, 95%CI= 0.973-

0.996, $p < 0.001$ belirlendi. İstatistiksel olarak PPRom grubunda serviks kültüründe üreme olmayan gebelerde TVUSG ile ölçülen servikal uzunluğun ve ASI azalması eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin 7 günden daha kısa süre gerçekleşmesini anlamlı olarak arttırmaktadır (sırası ile; $p = 0.003$ ve $p < 0.001$) (Tablo 5). PTE grubunda serviks kültüründe üremesi olmayan gebelerde TVUSG ile ölçülen servikal uzunluk için $OR = 0.914$, $\%95CI = 0.862-0.968$, $p = 0.002$ ve manuel servikal açıklık için $OR = 1.955$, $\%95CI = 1.222-3.129$, $p = 0.005$ olarak belirlendi. İstatistiksel olarak PTE grubunda serviks kültüründe üreme olmayan gebelerde ilk gebeliği olanlarda ve manuel servikal açıklığı artmış olan gebelerde eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen sürenin 7 günden daha kısa sürede gerçekleşmesini anlamlı olarak arttırmaktadır (sırası ile; $p = 0.002$ ve $p = 0.005$) (Tablo 5).

Tablo 5. Serviks kültüründe üreme olmayan PPRom ve PTE gruplarında, doğuma kadar geçen sürenin 7 (yedi) günden az olmasını belirlemede değişkenlerin univariate ve multivariate regresyon modeli.

	PPROM				PTE			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	P değeri	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri
Yaş (yıl)	1,022 (0,976-1,070)	0,357			1,021 (0,982-1,061)	0,306		
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	0,013 (0,000-6,786)	0,173			0,979 (0,934-1,026)	0,379		
Gebelikte alınan kilo (kg)	0,968 (0,908-1,031)	0,309			0,928 (0,884-0,974)	0,002	0,950 (0,894-1,009)	0,096
Sigara Kullanımı	1,257 (0,570-2,774)	0,571			0,714 (0,331-1,541)	0,391		
Gravida (nulligravida)	0,967 (0,769-1,218)	0,778			1,148 (0,982-1,342)	0,083		
Transvaginal ultrasonografik (TVUSG) servikal uzunluk (mm)	0,881 (0,849-0,915)	<0,001	0,881 (0,810-0,957)	0,003	0,849 (0,817-0,882)	<0,001	0,914 (0,862-0,968)	0,002
Manuel Servikal Açıklık (cm)	2,173 (1,688-2,769)	<0,001	0,925 (0,536-1,598)	0,780	3,682 (2,702-5,019)	<0,001	1,955 (1,222-3,129)	0,005
Amniyotik Sıvı İndeksi (ASI)	0,978 (0,978-0,988)	<0,001	0,984 (0,973-0,996)	0,010	0,984 (0,974-0,994)	0,001		
Wbc (mm ³)	1,069 (0,991-1,153)	0,085			1,034 (0,973-1,098)	0,288		
Nötrofil sayısı	1,066 (0,988-1,149)	0,099			1,035 (0,973-1,102)	0,276		
Mikro- CRP	1,004 (0,997-1,012)	0,244			1,003 (0,997-1,010)	0,318		
Nötrofil /Lenfosit	0,999 (0,931-1,071)	0,975			1,024 (0,971-1,079)	0,381		
Trombosit /Lenfosit	1,000 (1,000-1,000)	0,098			1,000 (1,000-1,000)	0,881		

Tartışma

PPROM ve PTE, perinatal morbitide ve mortalitenin en yaygın nedenidir [24]. Eylemin başladığı haftaya göre de bu komplikasyonların ciddiyeti gittikçe artmaktadır. Son zamanlar da gelişen teknoloji, bakım hizmetlerinin kalitesinin artması ve bu hizmetlere ulaşımının kolaylaşması ile birlikte < 24 gestasyonel haftalarda doğan infantların yaşatılabilme oranları artmıştır. Fakat tüm bu gelişmelere rağmen ne PPRM ne de PTE oranları doğum sonrası bu infantların ilerleyen yaşam dönemleri içinde prematurite ve düşük doğum ağırlığına bağlı problemleri hala azaltılamamıştır [25]. Erken gestasyonel haftada doğumlarda oluşabilecek komplikasyonları, hastanede kalma sürelerini ve hizmet alımında alınabilecek zorlukları ve masrafları azaltmak, aynı zamanda yaşamın ilerleyen dönemlerinde oluşabilecek problemleri en aza indirmek için PPRM ve PTE başladığı haftadan doğuma kadar geçen sürenin uzatılması gerekmektedir. Kilpatrick ve ark yapmış oldukları çalışmada 14- 24. gestasyonel haftalarda PPRM olan grupta servikal yetersizlik, önceki gebelikte PPRM öyküsü, serklaj ihtiyacı ve sigara kullanımının anlamlı oranda yüksek olduğunu, aynı zamanda Klamidy, Gonore ve Bakteriyel Vaginosis enfeksiyonlarının da artmış olduğunu göstermişlerdir [26]. Literatürde 14-24 gestasyonel haftada PPRM olan gebelere antibiyotik profilaksisi (ampisilin ± eritromisin) verilmiş ve bu gebelerde ortalama doğum haftasının 23,2-27,1 olduğunu rapor etmişlerdir [26-30]. Everest ve ark, 98 < 24 gestasyonel hafta PPRM olgusunda doğuma kadar geçen sürenin ≥ 2 hafta olduğu, 40 hastanın canlı doğduğunu ve bunlarda mortalite oranının %30 olduğunu ve çoğunun pulmoner hipoplaziye bağlı olduğunu rapor etmişlerdir [31]. PPRM un olduğu gestasyonel yaş, doğuma kadar geçen süre ve reziduel amniyotik index PPRM da pulmoner hipoplazi gelişimine neden olan faktörlerdir [32,33]. Blott and Greenough, 15-28 gestasyonel haftalarda PPRM olup en az 14 gün içerisinde doğanlar infantların pulmoner hipoplazi ve ekstremitelerinin yüksek oranda olduğunu gözlemişlerdir [34]. Gebeliğin ikinci yarısında PPRM olan gebelerde yapılan çalışmalarda maternal ve fetal komplikasyonlar < 24 gestasyonel haftada PPRM olan gebeliklere göre daha az görülmektedir [19]. Ayrıca bu gebeliklerde eylem başladıktan sonra doğum haftasına kadar geçen süre çeşitli çalışmalarda < 24 gestasyonel haftadaki PPRM hastalarına göre daha kısa sürede olduğunu rapor etmişlerdir [35].

Çalışmamızda, servikal kültürde üreme olan ve olmayan PPRM ve PTE eylem grupların ortalama eyleme başladıkları haftaları homojenize ederek gebeliğin ikinci yarısında eylemi

başlayan hastaları aldık, PPRM grubunda doğuma kadar geçen süreler ortalama iki hafta idi, servikal kültürde üreme olan ve olmayan PPRM hastaları arasında fark belirlenmedi. PTE grubunda ise doğuma kadar geçen süreler ortalama dört hafta olarak belirlendi, servikal kültürde üreme olan ve olmayan PTE grupları arasında doğum haftaları arasında fark izlenmedi. Fakat çalışmamızda servikal kültürde üremelerden bağımsız PPRM grubunda, PTE grubuna göre doğumun olduğu hafta iki hafta erken gerçekleştiği görüldü. Ayrıca, serviks kültüründe üreme olan PPRM gebelerde doğuma kadar geçen sürenin yedi günden daha kısa olmasını öngören faktörlerin TVUSG ile servikal uzunluk ölçümündeki kısalmanın ve amniyotik sıvıdaki azalmanın anlamlı oranda belirleyici olduğu görüldü. PTE gebelerinde ise doğuma kadar geçen sürenin kısalmasını multiparite ve manuel servikal açıklığının fazla olması etkilemektedir. Serviks kültüründe üreme olan PTE olan grupta TVUSG ile servikal uzunluk ölçümü ve amniyotik sıvı indexin etkisi görülmedi, ayrıca serviks kültüründe üreme olan PPRM ve PTE gruplarında enfeksiyon belirteçlerinden WBC, m-CRP ve nötrofil/lenfosit oranının eylem başladıktan sonra doğuma kadar süreye etkisi olmadığı görüldü.

Yu ve ark, PPRM olduğu gestasyonel hafta ile doğuma kadar geçen süre arasında ters korelasyon saptadılar. < 28 gestasyonel haftadan önce PPRM olanlarda doğuma kadar geçen sürenin 7 günden daha uzun olduğunu ve 32-34 hafta arasında olan PPRM larda doğuma kadar geçen sürenin ≤ 48 saatten daha kısa olduğunu belirlediler. PPRM da ise doğuma kadar geçen süreyi etkileyen risk faktörünün ise eylemin başladığı gestasyonel hafta olduğunu söylediler [35]. Çalışmamızda hasta sayımızın anlamlılık verebilecek düzeyde olmasının yanı sıra servikal kültür pozitif olan ve olmayan PPRM ve PTE gruplarında neonatal enfeksiyon ile sonuçların olmaması yönünden eksiklik mevcuttur.

Sonuç olarak, PPRM grubunda, servikal uzunluk ve amniyotik sıvı miktarı doğuma kadar geçen süreyi etkileyen faktörleridir. PTE grubunda ise manuel servikal açıklık ve ilk gebeliği olanlar eylem başladıktan sonra doğuma kadar geçen süreyi etkileyen en önemli faktörlerdir.

Kaynaklar

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(3):411-28.
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(5 Pt 1):1084-91.
3. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;27;2.
4. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003935.
5. Simon A, Bindl L, Kramer MH. Surveillance of nosocomial infections: prospective study in a pediatric intensive care unit. Background, patients and methods. *Klin Padiatr.* 2000;212(1):2-9.
6. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):130-7.
7. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15 Suppl 2:78-89.
8. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(8):CD001058.
9. Harding JE, Pang JM, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):131-9.
10. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Paul RH, Bottoms SF, Merenstein G, Thom EA, Roberts JM, McNellis D. 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.
11. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, Kirpalani H. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):620.e1-8.
12. Owen J, Yost N, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):298-303.
13. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):37-44.

14. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;95(2):222-6.
15. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(1):17-9.
16. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, Wang EE, Weston JA, Willan AR. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med.* 1996;334(16):1005-10.
17. Mercer B, Crocker L, Boe N, Sibai B. Induction versus expectant management in PROM with mature amniotic fluid at 32-36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):775-82.
18. Lewis DF, Futayyeh S, Towers CV, Asrat T, Edwards MS, Brooks GG. Preterm delivery from 34-37 weeks gestation: is respiratory distress syndrome a problem?. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(2):525-8.
19. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary centres in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(6 Pt 1):1629-41; discussion 1641-5.
20. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1301-8.
21. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):131-9.
22. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 19;(3):CD004454.
23. Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1168-73.
24. Behrman RE, Butler AS. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Preterm birth: Causes, Consequences and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
25. Liu S, Heaman M, Joseph KS, Liston RM, Huang L, Sauve R, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Risk of maternal postpartum readmission associated with mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):836-42.
26. Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1168-74; discussion 1174-5.
27. Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(2):390-6.

28. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, Lieberman E. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol*. 2004;24(10):611-6.
29. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):183-7.
30. Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;131(2):163-8.
31. Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F207-11.
32. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes-a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1638-44.
33. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester PROM. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 1):1359-64.
34. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolong rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child*. 1988;63(10 Spec No):1146-50.
35. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends*. 2015;9(1):35-41.