

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**24-34 HAFTA ARASINDA PRETERM ERKEN MEMBRAN
RÜPTÜRÜ GELİŞEN GEBELERİN TEDAVİSİNDE
KULLANILAN İKİ FARKLI ANTİBİYOTİK REJİMİNİN
NEONATAL ENFLAMASYONU VE ERKEN NEONATAL
SEPSİSİ ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İsmail ULUSOY
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2021

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**24-34 HAFTA ARASINDA PRETERM ERKEN MEMBRAN
RÜPTÜRÜ GELİŞEN GEBELERİN TEDAVİSİNDE
KULLANILAN İKİ FARKLI ANTİBİYOTİK REJİMİNİN
NEONATAL ENFLAMASYONU VE ERKEN NEONATAL
SEPSİSİ ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İsmail ULUSOY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. Tolga ÇELİK**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar gerek öğretim üyesi kimliğinden, gerek ise hekimlik kimliğinden ilham alarak tez çalışmamı yürüttüğüm, sonsuz saygı ve minnet duygularımı hekimlik hayatımın sonuna kadar besleyeceğim kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. H. Tolga Çelik'e,

Neonatoloji Bilim Dalı'nda çalışma fırsatını yakaladığım ve kendilerinden eğitim almayı şans bulduğum hocalarım Prof. Dr. Murat Yurdakök ve Prof. Dr. Şule Yiğit'e,

İki merkezli tez çalışmasının getirdiği zorlukları benim için en aza indirgeyen Ankara Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği'nden Uzm. Dr. Mustafa Şenol Akın'a ve Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat'a, Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği İdari Sorumlusu Prof. Dr. Dilek Şahin'e, Perinatoloji Uzmanı Uzm. Dr. Ali Taner Anuk'a,

Tez çalışmama zaman ayırmamı kolaylaştıran ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili başasistan arkadaşlarım Dr. Rıdvan Ocak'a ve Dr. Nilay Korgal'a,

Başasistanlığımız süresince anne şefkati ve öğretim üyesi disiplini ile her konuda yanımızda olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Nursel Özmert'e,

Akademik kimliği, insani duruşu ve yol göstericiliğiyle hekimliğine hayran olduğum, hekimlik hayatıma çok büyük katkıları olan Prof. Dr. Gök Nur Haliloğlu başta olmak üzere eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimime gelinceye kadar her zaman yanımda olan, sevgi ve hoşgörülerini hep hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmamda da desteğini sonsuz hissettiğim, hayatımın sonuna kadar bana destek olacağından emin olduğum canım eşim Uzm. Dr. Fatmagül Dirican Ulusoy'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ulusoy, İ., 24-34 hafta arasında preterm erken membran rüptürü gelişen gebelerin tedavisinde kullanılan iki farklı antibiyotik rejiminin neonatal enflamasyonu ve erken neonatal sepsisi önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021. Preterm erken membran rüptürü yönetiminde kullanılan antibiyotikler hakkında görüş birliği yoktur ve farklı antibiyotik rejimleri önerilmektedir. İntraamniyotik enfeksiyon için alternatif bir tedavi rejimi olan sulbaktam-ampisilin rejiminin erken neonatal sepsis ve neonatal enflamasyon açısından, azitromisin-ampisilin rejimine göre P-EMR tedavisindeki etkinliğini gösteren bir araştırma bulunamamıştır. Bu nedenle biz 2015-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve 2019-2021 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde preterm erken membran rüptürü tanısı ile izlenen yenidoğanları ve annelerini, preterm erken membran rüptürü tedavisinde kullanılan antibiyotiklere göre gruplayarak, antenatal dönemde verilen tedavilerin neonatal enflamasyon ve erken neonatal sepsisi engellemedeki etkinliklerini karşılaştırmayı hedefledik. Araştırmaya dahil edilen 208 hastanın incelenmesi sonucunda sulbaktam-ampisilin rejimi verilen gruptaki hastalar (n=100) ile azitromisin-ampisilin rejimi (n=108) verilen hastalar arasında erken neonatal sepsis sıklığında fark tespit edilmedi (p=0,75). Sulbaktam-ampisilin tedavisi verilen grupta (n=92) serum prokalsitonin düzeyi Z skorunun, azitromisin-ampisilin tedavisi verilen gruba göre (n=95) daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Sulbaktam-ampisilin tedavisi verilen grupta (n=100) lökosit sayısı, azitromisin-ampisilin tedavisi verilen gruba göre (n=108) daha yüksek saptandı (p=0,042). Sulbaktam-ampisilin tedavisi verilen grupta (n=97) serum CRP düzeyi Z skoru, azitromisin-ampisilin tedavisi verilen gruba göre (n=102) daha düşük saptandı (p<0,042). Bronkopulmoner displazi (p=0,096), nekrotizan enterokolit (p=0,11), patent duktus arteriyosus (p=0,42), respiratuar distres sendromu (p=0,057), intraventriküler kanama (p=0,096) açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Preterm erken membran rüptürü, Neonatal enflamasyon, Erken neonatal sepsis

ABSTRACT

Ulusoy, İ., Comparison of the efficacy of two different antibiotic regimens used in the treatment of pregnant women with preterm premature rupture of membranes between 24-34 weeks of age in preventing neonatal inflammation and early neonatal sepsis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2021. There is no obvious consensus in the antibiotic usage during management of preterm premature rupture of membranes, based on this situation different antibiotic regimens are recommended. No studies were found showing the efficacy of sulbactam-ampicillin regimen, which is an alternative treatment regimen for intraamniotic infection, in terms of neonatal inflammation and early neonatal sepsis in the treatment of P-EMR compared to the azithromycin-ampicillin regimen. For this reason, we grouped the newborns and their mothers who were followed up with the diagnosis of Preterm Early Membrane Rupture in the Neonatal Intensive Care Unit of Hacettepe University İhsan Dogramacı Children's Hospital between 2015-2020 and in the Neonatal Intensive Care Unit of Ankara City Hospital between 2019-2021, according to the antibiotics used in the treatment of preterm premature rupture of membranes. We aimed to compare the efficacy of treatments given during the antenatal period in preventing neonatal inflammation and early neonatal sepsis. As a result of the examination of 208 patients included in the study, no difference was found in the frequency of early neonatal sepsis between the patients in the sulbactam-ampicillin (n=100) regimen group and those given the azithromycin-ampicillin (n=108) regimen (p=0.75). Serum procalcitonin level Z score was found to be higher in the group treated with sulbactam-ampicillin (n=92) than in the group treated with azithromycin-ampicillin (n=95) group (p<0.001). Total leukocyte count was found to be higher in the group given sulbactam-ampicillin treatment (n=100) than in the group treated with azithromycin-ampicillin (n=108) group (p=0.042). Serum CRP level Z score was found to be lower in the group given sulbactam-ampicillin treatment (n=97) compared to the group treated with azithromycin-ampicillin (n=102) group (p<0.042). There was no difference between the groups in terms of bronchopulmonary dysplasia (p=0.096), necrotizing enterocolitis (p=0.11), patent ductus arteriosus (p=0.42), respiratory distress syndrome (p=0.057), intraventricular bleeding (p=0.096).

Keywords: Preterm premature rupture of the membranes, Neonatal inflammation, Neonatal sepsis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Preterm Doğum.....	2
2.1.1 Preterm Doğum Epidemiyolojisi	2
2.1.2 Preterm Doğum Etiyolojisi.....	4
2.1.2.1 Preterm Doğum Etiyolojisinde Maternal Faktörler.....	7
2.1.2.2 Preterm Doğum Etiyolojisinde Gebelikle İlgili Faktörlerin Etkisi	8
2.1.2.3 Preterm Doğum Etiyolojisinde Fetüs ile İlgili Faktörler.....	9
2.1.3 Preterm Doğumun Enflamasyon ve Enfeksiyon ile İlişkisi.....	10
2.1.3.1 Preterm Doğum ve Enfeksiyon.....	10
2.1.3.2 Preterm Doğum ve Enflamasyon.....	12
2.1.4 Preterm Doğum Komplikasyonları.	13
2.1.4.1 Bronkopulmoner Displazi.....	14
2.1.4.2 Nekrozitan Enterokolit.....	16
2.1.4.3 Patent Duktus Arteriyosus	19
2.1.4.4 Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama.....	20
2.1.4.5 Respiratuar Distress Sendromu.....	21
2.2 Preterm Erken Membran Ruptürü.....	22
2.2.1 Fetal Membranların Yapısı.....	22
2.2.2 Preterm Erken Membran Ruptürü Patofizyolojisi.....	23
2.2.3 Preterm Erken Membran Ruptürü Tanısı.....	24

2.2.3.1 PAMG-1 Testi (Amnisure®)	24
2.2.3.2 IGFBP-1 Testi (Actim PROM®)	25
2.2.3.3 Nitrazin Testi.....	25
2.2.3.4 Ferning Testi.....	25
2.2.4 Preterm Erken Membran Ruptürü Komplikasyonları.....	25
2.2.4.1 Koryoamniyonit.....	26
2.2.4.2 Erken Neonatal Sepsis.....	29
2.2.5 Preterm Erken Membran Ruptürü Yönetimi.....	33
3.BİREYLER VE YÖNTEM.....	35
3.1 İstatistiksel Yöntem.....	41
3.2 Etik Kurul Onayı.....	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA.....	64
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7.KAYNAKLAR.....	74
8. EKLER.....	85
Ek. 1. Çalışma Veri Toplama Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

EMR	Erken membran rüptürü
P-EMR	Preterm erken membran rüptürü
ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
FIYS	Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
PTD	Preterm doğum
GAPPS	Prematürite ve Ölü Doğumu Önleme Küresel İttifakı
Intergrowth21st	21. yüzyıl Uluslararası Fetus ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyumu
NICHD	Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü
GPN	Preterm Doğum Araştırmaları için Genomik ve Proteomik Ağ
CRH	Kortikotropin serbestleştirici hormon
TNF	Tümör nekroz faktörü
TLR	<i>Toll like receptor</i>
HMGB1	<i>High Mobility Box Protein 1</i>
S100B	S100B kalsiyum bağlayıcı protein B
DAMP	Hasar aracılı moleküler patern
RDS	Respiratuvar distres sendromu
BPD	Bronkopulmoner displazi
PDA	Patent duktus arteriyosus
NEK	Nekrozitan enterokolit
PAF	Platelet aktive edici faktör
IVK	İntraventriküler kanama
PVL	Periventriküler lökomalazi
ROP	Prematüre retinopatisi
IUGR	İntrauterin gelişme geriliği
GMK	Germinal matriks kanaması
GMCSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
MMP	Matriks metalloproteazlarının
IGFBP-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1

NICHD	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü
MIAC	Amniyon sıvısının mikrobiyal invazyonu
NS	Neonatal sepsis
NIV	Non invaziv ventilasyon
ENS	Erken neonatal sepsis
GNS	Geç neonatal sepsis

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1 Gebelerde diyabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı.....	45
Şekil 4.2 Servikal akıntı kültürü incelemesinde saptanan mikroorganizmaların dağılımı.....	49
Şekil 4.3 Yenidoğanların cinsiyetlerinin dağılımı.....	50
Şekil 4.4 Klinik sepsis bulgularının birlikte görülme sıklığı.....	58
Şekil 4.5 Sepsis laboratuvar bulgularının birlikte görülme sıklığı.....	59
Şekil 4.6 Eksitus nedenlerinin dağılımı.....	62

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Uterin mikrobiyom.....	11
Tablo 2.2 Bronkopulmoner displazi sınıflaması.....	14
Tablo 2.3 Modifiye Bell kriterlerine göre NEK evrelemesi	18
Tablo 2.4 İntraventriküler kanama için Volpe sınıflaması.....	20
Tablo 2.5 Neonatal sepsis tanımlamasında EMA kriterleri.....	30
Tablo 4.1 Araştırmaya dahil edilen tüm gebelerin tanımlayıcı istatistikleri.....	44
Tablo 4.2 Grupların tanımlayıcı istatistikleri.....	44
Tablo 4.3 Gebelerin hastalıklarının gruplar arasındaki dağılımı.....	46
Tablo 4.4 Gebelerin kullandığı ilaçların dağılımı.....	47
Tablo 4.5 Gebelerin akut faz belirteçleri.....	48
Tablo 4.6 P-EMR tanı yöntemi, koryoamniyonit varlığı ve antenatal steroid uygulamasının gruplara göre dağılımı.....	48
Tablo 4.7 Doğum şeklinin gruplara göre dağılımı.....	50
Tablo 4.8 Yenidoğanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9 Yenidoğanların persentil dağılımı	51
Tablo 4.10 Baş çevresi persentillerinin gruplara göre dağılımı.....	52
Tablo 4.11 Kord kanı ve baz fazlalığı değerlerinin dağılımı.....	52
Tablo 4.12 Resüsitasyon uygulamalarının gruplara göre dağılımı.....	53
Tablo 4.13. Yenidoğanların akut faz belirteçlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.14 Yenidoğanların klinik sepsis bulgularının incelenmesi.....	56
Tablo 4.15 Yenidoğanların laboratuvar bulgularının incelenmesi.....	57
Tablo 4.16 Yenidoğanların EMA kriterlerine göre sepsis değerlendirilmesi.....	58
Tablo 4.17 Yenidoğanların yoğun bakım izlemi ve taburculuk ile ilgili ölçütlerinin değerlendirilmesi.....	60
Tablo 4.18 Yenidoğanların solunum desteği ve yatış süresi parametreleri.....	61
Tablo 4.19 Prematürite komplikasyonu ve komorbiditelerinin değerlendirilmesi.....	62

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR), fetüsü çevreleyip dış ortamdan izolasyonunu sağlayan membranların doğum eyleminden önce bütünlüğünü kaybetmesidir. Fetal membranların 37^{6/7} gestasyonel haftadan ve doğum eyleminin başlangıcından önce yırtılması ve amniyon sıvısının kaybı ile seyreden klinik tabloya ise preterm erken membran rüptürü (P-EMR) adı verilir (1). Koryoamniyotik membranların yırtılması ile fetüsün dış dünya ile arasındaki bariyer kalkar ve fetüs tehlikelere açık hale gelir. Prenatal öykünün detaylı bilinmesi ve prenatal dönemde karşılaşılan sorunların iyi tedavi edilmesi, yenidoğan döneminde görülecek komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması açısından önemlidir. P-EMR, erken doğum, koryoamniyonit, fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIYS), funisit gibi perinatal problemlere yol açabilir ve erken neonatal sepsis için ciddi bir risk faktörüdür (2). P-EMR, preterm doğumun önemli sebeplerinden biridir (3). Erken doğuma sebep olan faktörlerin intrauterin problemlere yol açma riski ile doğum sonrası karşılaşılabilecek prematürite komplikasyonlarının riskleri birlikte değerlendirilmeli ve doğum zamanına karar verilmelidir. Prenatal dönemde karşılaşılan problemler farklı yaklaşımları ve farklı gebelik haftalarında doğumun gerçekleştirilmesini gerektirebilir. P-EMR tablosunda, eğer kontraendikasyon yoksa, 34. gebelik haftasına kadar doğumun bekletilmesi, 34. haftadan sonra hekimin tercihine göre doğumun gerçekleştirilmesi önerilmektedir (1). Prematürite ciddi bir halk sağlığı problemidir. Preterm bebeklerin izlemi ve prematürite komplikasyonlarının yönetimi oldukça önemlidir. Prenatal öykünün ve preterm doğumun etiyolojisinin bilinmesi, yenidoğanın izleminin ve prematürite komplikasyonlarının yönetilmesinde büyük önem taşır. P-EMR, enflamasyon ve enfeksiyona neden olarak postnatal dönemde hastane yatışına sebep olabilirken aynı zamanda preterm doğuma yol açtığı için direkt olarak prematürite sorunlarını da beraberinde getirebilir (4). Farklı ülkeler ve topluluklar P-EMR tedavisi konusunda farklı tedavi algoritmaları benimsemektedir (5). Tüm bu algoritmaların hedefleri doğru tanı yöntemleri, tedavi endikasyonları, uygun tedavi süresi ve etkin ilaçları belirli kanıt düzeyleri ile önermektir. P-EMR tedavi önerileri kanıt düzeyi düşük-orta ve yüksek önerilerden oluşur ve bu önerilerin test edilmesi belirli aralıklarla güncellenen bu rehberlerin geliştirilmesine katkı sağlar. Bu çalışmada farklı iki antibiyotik rejiminin etkinliğini karşılaştırılarak tedavi rejimleri hakkında kanıtlar sunmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Preterm Doğum

Preterm doğum (PTD), Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce ya da gebenin son menstrüel kanamasından sonra 259 günden daha kısa sürede gerçekleşen doğum olarak tanımlanır (6). Gestasyonel yaş tayini için fetal ultrasonografi ölçümleri de kullanılabilir. Baş popo mesafesi veya biparietal çap uzunluğu ile farklı haftalarda gestasyonel yaş tayini yapılabilir. 27. doğum haftasının tamamlanmasından önce gerçekleşen doğumlar ileri derecede PTD, 28^{0/7} ile 31^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar çok erken PTD, 32^{0/7} ile 33^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar orta derecede erken PTD, 34^{0/7} ile 36^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar ise geç PTD olarak adlandırılır (7). Bu sınıflama, yenidoğanların izleminde karşılaşılabilecek problemleri anlamak ve yönetmek için önemlidir. Doğum haftası küçüldükçe prematürite komplikasyonlarında artış görülür (8).

2.1.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi

Dünyada prematürite oranları hakkında en doğru verilere Dünya Sağlık Örgütü'nün rehberleri ve literatürlerdeki sistematik analizler ile ulaşılabilir. Gelişmiş ülkelerin hasta kayıt sistemleri, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha güvenilirdir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin PTD sıklığı verileri hakkında çok sayıda araştırma raporu varken, gelişmemiş ülkelere ait güvenilir veri oldukça azdır. Bu nedenle literatürdeki belirli dönemlere ait yayınların taranarak oluşturulduğu sistematik meta analiz çalışmaları PTD sıklığı hakkında daha güvenilir bilgiler vermektedir. Ancak yine de bu meta analizlerin belirli varsayımlar içerdiği ve modellemeler kullandığı; hasta kayıt verileri bilinmeyen ülkeler ve buldukları bölgeler hakkında tahminler içerdiği unutulmamalıdır. PTD epidemiyolojisi hakkındaki en güncel veriler 2005, 2010 ve 2014 yıllarına aittir. Beck ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayımlanan, 2005 yılına ait 92 ülkeden toplam 115.300.000 canlı doğum verisinin (dünyadaki doğumların %85'i) incelendiği bir çalışmada dünyada preterm doğum sıklığı %9,6 (%95 güven aralığı; %9,1-10,1); preterm doğum sayısı ise 12.900.000 olarak hesaplanmıştır. Ülkeler arası farklar görülse de bu doğumların yaklaşık %85'i Afrika ve Asya bölgelerinde meydana gelmiştir. En düşük

PTD sıklığı %6,2 ile Avrupa ülkelerinde görülmüştür (9). Bu çalışmada her bir ülkenin preterm doğum sıklığı ayrıca paylaşılmamıştır.

Blencowe ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı, 2010 yılına ait 99 ülkenin verilerinin incelediği sistematik meta-analiz çalışmasında ise dünyada yıllık PTD sayısı yaklaşık 14.900.000, preterm doğumların tüm doğumlar arasındaki oranı ise yaklaşık %11,1 (%95 güven aralığı; %9,1-%13,4) olarak saptanmıştır (7). Bu çalışmada da 2010 yılında preterm doğumların %60'ından fazlasının; dünyadaki tüm canlı doğumların yaklaşık %52'sinin meydana geldiği Afrika ve Asya ülkelerinde gerçekleştiği saptanmıştır. PTD en az Kuzey Avrupa ülkelerinde (%5), en sık ise Afrika ülkelerinde (%18) görülmüştür (7). PTD sıklığının gelir sınıflandırılmasına göre dağılımına bakıldığında ise: düşük gelirli ülkelerde ortalama %11,8, alt-orta gelirli ülkelerde %11,3, üst-orta gelirli ülkelerde %9,4, yüksek gelirli ülkelerde %9,3 iken; 9'u Afrika ülkesi olan 11 ülkede %15'ten fazla saptanmıştır (7). Ancak yüksek PTD oranının sadece Afrika ve Güney Asya ülkeleri gibi düşük-orta gelirli ülkelerde değil, çok yüksek insani gelişme indeksine sahip olan ülkelerde de görülebileceği başka bir araştırmada gösterilmiştir (10). 2010 yılındaki verilerde dünyada en yüksek preterm doğum sayısına sahip olan ülkeler arasında altıncı sırada olan Amerika Birleşik Devletleri, PTD sıklığında %12 ile dördüncü sıradadır (7). Bu oran ile bazı gelişmemiş ülkelere göre yüksek PTD sıklığına sahiptir (7,11). Zeitlin ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise, Avrupa ülkelerinde PTD sıklığı %5-%11,1 aralığında bulunmuştur (12). Chawanpaiboon ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı sistematik meta-analiz çalışmasında 107 ülkenin 2014 yılına ait doğum verileri incelenmiştir. Tahmini PTD sıklığı %10,6 (%95 güven aralığı; %9-%12), PTD sayısı ise yaklaşık 14.840.000 olarak saptanmıştır (13). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak preterm doğumların yaklaşık %81'inin Güney Asya ve Afrika ülkelerinde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kuzey Afrika ülkelerinde ortalama %13,4, Avrupa ülkelerinde ortalama %8,7 oranında PTD saptanmıştır (13). PTD sıklığı son 20 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir kısmında artış göstermektedir (7,11,12). PTD oranı 2000 yılında ortalama %9,8 iken, 2014 yılında %10,6'ya yükselmiştir (13). Gelişmiş ülkelerde görülen PTD oranının yüksek olması ile son 20 yılda PTD sıklığının artması benzer sebeplerden ileri gelmektedir. Hasta kayıtlarının güvenilirliğinin artması, doğum oranlarının literatürde yer alması, iyi perinatal ve postnatal bakım, yenidoğan yoğun

bakım hizmetlerine ulaşılabilirlik, infertilite tedavilerinin etkinliği, infertilite tedavisi başarısının artması sonucu ikiz doğumların artması gibi nedenlerle PTD oranı artmıştır (7,10-12). Ancak tekil ve çoğul gebeliklerin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada: PTD sıklığının arttığı ülkelerin yarısında, tekil doğumlarda PTD sıklığının aynı kaldığı veya azaldığı görülmüştür (12). Bu nedenle epidemiyolojik çalışmaların PTD etiyojisini içererek yapılması daha aydınlatıcı olacaktır.

Doğum haftası tayini, PTD tanımı, fetal yaşayabilirlik haftası, gebenin eğitim düzeyi, ırk ve etnik kökeni gibi faktörler PTD epidemiyolojisini direkt olarak etkiler (11,14,15). Bu tanımların tüm dünyada geçerli olması gerekmektedir. Ancak fetal yaşayabilirlik haftası, ülkelerin sağlık alt yapısına ve gelişmişlik durumuna göre değişebilmektedir. Doğum haftası tayini ise ultrasonografi incelemesini gerçekleştiren hekimin tecrübesi ve gebenin son adet tarihi hakkındaki bilgisinin doğruluğuna göre değişkenlik gösterebilir. Tüm bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde, PTD oranı ülkelerin gelişmişlik ve sağlık sistemi yeterliliğinin göstergesi olarak kullanılabilir (14).

2.1.2 Preterm Doğum Etiyolojisi

PTD tanımının etiyojisi multifaktöriyeldir. 27. gebelik haftasının tamamlanmasından önce gerçekleşen doğumlar ileri derecede PTD, 28^{0/7} ile 31^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar çok erken PTD, 32^{0/7} ile 33^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar orta derecede erken PTD, 34^{0/7} ile 36^{6/7} doğum haftaları arasındaki doğumlar ise geç PTD olarak adlandırılır (7). Preterm doğumların %70'e yakını geç preterm doğum döneminde meydana gelir (14). Bu oran yüksekliğinde iyatrojenik preterm doğum gerçekleştirilmesinin etkisi büyüktür. Aynı zaman aralığında birçok farklı etiyojisi preterm doğumda rol oynayabilir. Bu yüzden PTD etiyojilerinin sınıflandırılması tartışmalıdır ve farklı sistemlere göre yapılmaktadır (14,16). PTD; tanım olarak sadece klinik bir durumu nitelendirirse de her bir hastada farklı patofizyolojik mekanizmaların birbirini tetiklemesi ile meydana gelen iç içe geçmiş karmaşık bir klinik durumdur. Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Preterm doğuma neden olan son hadise bilinse de bu durumun tetikleyicisi farklı bir etken olabilir. Bu yüzden preterm doğuma etki eden gerçek etiyojisiyi belirlemek ve bir sınıflama yapmak zordur ancak iyi bilinen bazı risk faktörleri vardır (17). Bu risk

faktörleri birer sebep olarak değerlendirilemez ancak hastanın öyküsünde risk faktörüne sahip olması, doğum açısından yakın izlemine gerektirir. Preterm doğum riski olan hastaların yakın izlemi; antenatal steroid tedavileri, gerekliyse antibiyotik tedavileri, obstetrik takiplerinin sık aralıklarla yapılması gibi yaklaşımlarla doğum sonrası komplikasyonları önlemek açısından önemlidir.

PTD sınıflaması yaygın olarak klinik prezentasyona dayanmaktadır. Spontan preterm doğum (fetal membranların intakt olduğu durum), preterm erken membran rüptürünün eşlik ettiği erken doğum ve iyatrojenik (doktor tarafından başlatılan, endike) preterm doğum olmak üzere 3 grupta incelenir (14,18). Bazı görüşler P-EMR'nin spontan preterm doğum başlığı altında incelenebileceğini de savunmaktadır (14). Tüm preterm doğumların yaklaşık %65'i spontan preterm doğum olarak gerçekleşir (14,19). Ancak klinik prezentasyona göre yapılan bu sınıflama çeşitinde, aynı grup altında yer alan nedenler farklı patogeneze veya etiyolojilere sebep olabileceği gibi, farklı grupta yer alan nedenler aynı etiyolojilere sahip olabilir. Aynı zamanda eylemi başlatan neden spontan PTD sebebi olsa da sezaryen ile veya indüksiyon uygulanarak gerçekleşen doğumların hangi sınıflamaya dahil edileceği başka bir tartışma konusu olmuştur. Preeklempsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, kanama gibi nedenler hekimin doğumu indüklemesini veya sezaryen planlamasını gerektirdiği için iyatrojenik preterm doğum olarak sınıflanır ancak bu sebeplerin iyatrojenik olarak değerlendirilmesi hastalık patogenezi ile çelişmektedir. Stout ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 132 preterm doğumun hasta kayıtlarına dayanarak, her bir katılımcıdan birbirinden bağımsız olarak etiyoloji sınıflandırması yapılması istenmiş, bu sınıflamalarda ancak %80 görüş birliği sağlanabilmiştir (20). Bu nedenle doğumun nasıl meydana geldiği, risk faktörleri veya gestasyonel haftadan bağımsız olarak doğumun fenotipine dayanan sınıflama sistemleri geliştirilmiştir.

Fenotip; doğum anında, annede, fetusta ya da plasentada doğuma sebep olacak boyutta meydana gelen değişikliğin biyokimyasal veya fiziksel olarak tanımlanmasıdır (16). Bir fenotip farklı patogenezi ve etiyolojiye bağlı gelişebilmektedir. Bu yüzden bu sınıflamada amaç preterm doğuma neden olan her bir durumun belirli kategorilerde incelenmesi değildir. Bir neden birden fazla fenotipe uyabilir. Fenotipe dayalı sınıflama ilk kez 2012 yılında yayınlanmıştır (20). Prematürite ve Ölü Doğumu Önleme Küresel İttifakı (*GAPPS, The Global Alliance to*

Prevent Prematurity and Stillbirth) ve 21. yüzyıl Uluslararası Fetus ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyumu (*Intergrowthe21st*) tarafından paylaşılan bu sınıflandırmada, preterm doğum fenotipini belirlemek için 5 parametre kullanılmıştır. Bu parametreler: (1) annenin doğumdan önceki öyküsü, (2) fetüsün doğumdan önceki öyküsü, (3) plasentanın patolojik durumu, (4) doğumun başlama bulguları, (5) doğumun gerçekleşme şekli olarak incelenir. Bu sınıflama sayesinde bir doğum ile ilişkili tüm durumlar birlikte incelenebilmektedir. P-EMR, doğumun başlama bulguları sınıfına ait bir fenotipte değerlendirilir (21). Bu sınıflama sisteminin validasyonunun yapıldığı bir çalışmada 5.825 preterm doğum incelenmiş; 12 preterm doğum fenotipi tanımlanmış, 11 fenotipin de çoğunlukla bir tek etiyoloji içerdiği, en çok PTD oranına (%30) sahip olan diğer fenotipin ise ciddi maternal, fetal veya plasental neden içermeyen ayrı bir grup olarak değerlendirildiği görülmüştür (22). Bu çalışmada P-EMR tüm preterm doğumlarda %20, maternal, fetal veya plasental etiyoloji saptanmayan doğumlarda ise %70 oranında görülmüştür (22). Başka bir sınıflama çeşidi 2015 yılında Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (*NICHD, National Institute of Child Health and Human Development*) ve Preterm Doğum Araştırmaları için Genomik ve Proteomik Ağ (*GPN, Genomic and Proteomic Network for Preterm Birth Research*) araştırmacıları tarafından yayımlanmıştır (23). Bu sınıflamada sadece spontan preterm doğumlar sınıflandırılmış, iyatrojenik preterm doğumlara fenotiplerde yer verilmemiş ve sınıflandırma yapılırken de daha çok doğuma sebep olan durumun patogeneze yönelik gruplar oluşturulmuştur. Enfeksiyon/enflamasyon, maternal stres, servikal yetmezlik, uterus distansiyonu, plasental disfonksiyon, P-EMR, desidual kanama, maternal komorbiditeler ve ailesel faktörler olmak üzere 9 grup oluşturulmuştur. Aynı çalışmada 1.025 spontan PTD doğum haftalarına göre de incelenerek sınıflandırılmıştır (23). 1.025 doğumun %78'i birden fazla fenotipe uyarken, %4,2'si herhangi bir fenotipe uygun bulunamamıştır. En sık neden maternal stres (%59,8) iken, enflamasyon/enfeksiyon ikinci (%38), P-EMR üçüncü sırada (%35) yer almaktadır (23). Ancak bu çalışmaya iyatrojenik doğumların dahil edilmediği unutulmamalıdır.

Esplin ve arkadaşları 2015 yılında, 1.028 preterm doğum verisini NICHD ve GPN sınıflaması ile incelemiştir (24). Bu çalışmada maternal stres %43, P-EMR %28,6 sıklığında görülmüştür (24). Her iki sınıflama sisteminde de doğuma sebep olan

bir durum 3-4 fenotip içinde de bulunabildiği için, preterm doğumun iç-içe geçmiş mekanizmalarla gerçekleştiği doğrulanmaktadır (22,23). Ancak tek bir etiyoloji belirlenmesi zor olduğu için ve farklı sınıflama sistemleri kullandığı için preterm doğum sebeplerinin sıklığı konusundaki veriler yetersizdir.

Tüm sınıflamalar birlikte değerlendirildiğinde preterm doğumun sebepleri maternal hastalıklar, çoğul gebelikler, maternal stres, alkol, sigara ve madde kullanımı, enflamasyon, enfeksiyon, birincil veya ikincil olarak gelişen uterus ve plasenta patolojileri, bazı immünolojik mekanizmalar olarak sıralanabilir (19,25,26). Bu faktörlerden bazıları tanınabilir, önlenir ve tedavi edilebilir. Ancak tanıma ve tedavi edilme zamanı önemlidir.

2.1.2.1 Preterm Doğum Etiyolojisinde Maternal faktörler

Maternal sosyal, etnik, demografik ve ekonomik faktörler, PTD sıklığında etkilidir (27). Düşük sosyoekonomik durumu olan gebelerde, siyahi ırka mensup gebelerde PTD sıklığı yüksek saptanmıştır (28). Ancak bu faktörlerin etiyolojide nasıl rol aldığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Gebenin çalıştığı iş ve fiziksel aktivitesinin preterm doğuma etkisi konusunda çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. İş saatlerinin yoğunluğu ve stresi erken doğum için risk faktörü olarak düşünülebilir (29-31). İki doğum arasında geçen süre PTD için önemlidir. Bir önceki doğumdan altı aydan daha kısa sürede gerçekleşen gebelikler, PTD için iki kattan fazla risklidir (32). Bu durumun sebebi kesin olarak bilinmese de uterusun eski halini henüz alamaması, annenin bir önceki gebeliğinde meydana gelen makro ve mikronütrient eksikliklerinin henüz giderilememiş olması gibi sebeplerin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.

Gebenin vücut kitle endeksi PTD riskinin belirlenmesi açısından önemlidir. Vücut kitle endeksi azaldıkça preterm doğumların sıklığı artar (33). Ancak obez gebeler hipertansiyon ve diyabet gibi komplikasyonlar açısından risklidir ve bu komplikasyonlar preterm doğuma sebep olabilir. Gebede daha önce PTD öyküsü olması, PTD riskini 2,5 kat artırmaktadır (34). Bu risk artışında, muhtemelen önceki doğumda rol alan etiyolojinin, bir sonraki doğumda tekrar görülmesi veya hastanın aynı risk faktörlerine sahip olması rol oynamaktadır ancak nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Gebenin sahip olduğu hipertansiyon, hipertiroidi, yapısal kalp hastalıkları, diyabet, astım gibi sistemik hastalıklar da preterm doğuma sebep olabilir

(34).Adolesan gebelerde preterm doğum sıklığı, daha ileri yaştaki gebelere oranla daha yüksek saptanmaktadır (35).

2.1.2.2 Preterm Doğum Etiyolojisinde Gebelikle İlgili Faktörlerin Etkisi

Gebelik sürecinin komplikasyonlu seyretmesi, PTD için önemli bir faktördür. Fetüsün ve annenin sağlığını tehdit edici hadiseler, hekimi erken doğum gerçekleştirmeye yönlendirmede etkili olduğu gibi, direkt doğumu başlatan etkenler de olabilirler. Ablasyo plasenta, vajinal kanama, plasenta previa gibi sebepler doğumu direkt olarak erken başlatabileceği gibi, hekimi PTD için sezaryene yönlendirebilir.

Gebeliğin çoğul olması, PTD için bir diğer önemli risk faktörüdür. Tüm preterm doğumların %15-20'si çoğul gebeliklerdir ve ikiz gebeliklerin yaklaşık %60'ında PTD meydana gelir (19). Daha fazla fetüsün yer aldığı gebeliklerin neredeyse tamamı preterm eylemle sonuçlanır. Bu duruma uterusun aşırı gerilmesi ve buna bağlı erken uyarılması, membranların gerginliği sonucu P-EMR görülmesinin sebep olduğu düşünülür. Polihidramniyoz genellikle P-EMR'ye yol açarak spontan preterm doğuma, oligohidramniyoz ise intrauterin büyümeyi etkileyerek iyatrojenik preterm doğuma sebep olur. Servikse yapılan girişimler (serklaj, doğum öncesinde malignite şüphesiyle yapılmış olan biyopsiler veya cerrahiler) preterm doğuma sebep olabilir (36). Gebelikte yaşanan psikolojik veya sosyal stres sınıflandırma sistemlerine dahil edilmiş önemli bir risk faktörüdür. Preterm doğumların %58 gibi yüksek bir oranında maternal stres saptanmıştır (23). Copper ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise maternal stres, diğer sosyoekonomik faktörlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde de spontan preterm doğum için 1,16 kat, çok düşük doğum ağırlığı için 1,08 kat riskli bulunmuştur (37). Stresin rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da Kortikotropin Serbestleştirici Hormon'un (CRH, Corticotropin-Releasing Hormone) patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (38). Bu hipotezin yanında gebelikte depresyon sıklığının %16, depresif belirtilerin görülme sıklığının ise yaklaşık %35 seviyesinde olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (39). Depresyon ile PTD ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar depresyonun preterm doğum riskini artırdığını doğrulayan verilere sahiptir (40). Depresyon ve stres ile gebelerin riskli ve/veya zararlı davranışlara yöneldiği düşünülürse, sigara, alkol ve madde kullanımı ile birlikte etiyolojiye etki ettiği çıkarımında bulunulabilir. Diğer yandan depresyon ve stresin proenflamatuar sitokinleri ve sistemik enflamasyonu artırdığı, doğal öldürücü

hücrelerin aktivitesini azalttığı bilinmektedir (41). Enflamasyonun preterm doğumdaki rolü düşünüldüğünde, bu faktörler stres ve PTD arasında köprü olarak değerlendirilebilir. Depresyondan bağımsız olarak sigara, kokain-eroin gibi uyuşturucu maddeler ve çok yüksek miktarlarda alkol tüketimi preterm doğum için önemli risk faktörleridir.

Uterus anomalileri ve serviksin yapısal özellikleri preterm doğum için belirleyicidir. Septat uterus, kısa serviks (24.gebelik haftasında serviks kalınlığının 25 mm'den az olması), servikal yetmezlik gibi durumlar preterm doğuma sebep olabilir (42).

Preeklampsi, eklampsi, klinik koryoamniyonit, HELLP sendromu PTD etiolojisinde yer alan, gebeliğin mümkün olan en hızlı şekilde sonlandırılmasını gerektiren diğer hastalıklardır (22).

P-EMR, intrauterin enflamasyon ve enfeksiyon oldukça sık görülen bir preterm doğum sebebidir (43). İlerleyen bölümlerde detaylı bilgiler verilecektir.

2.1.2.3 Preterm Doğum Etiyolojisinde Fetüs ile İlgili Faktörler

Gebelik izleminde fetüs ve gebenin sağlığı birlikte değerlendirilir. Gebeliğin seyri her iki faktör de belirli oranlarda etkiler. Antenatal dönemde gebelik ile ilişkili problemler varsa fetüsün yaşayabilirlik sınırına ulaştıktan sonra doğumun planlanması gereklidir. Eritroblastosis fetalis, non-immün hidrops fetalis, artan fetal distres, FIYS ve fetal anomali preterm doğuma sebep olabilen, fetüs ile ilişkili faktörlerdendir (22). Çoğul gebelik hem fetüs ilişkili hem de gebelik ile ilişkili faktörlerden sayılabilir. Antepartum ölüm de tanım itibariyle PTD etiolojisinde rol oynamaktadır (22).

2.1.3 Preterm Doğumun Enflamasyon ve Enfeksiyon ile İlişkisi

Enflamasyon ve enfeksiyon preterm doğuma sebep olan önemli faktörlerdendir (14,19,44). Özellikle 28 hafta ve altındaki doğumlarda enflamasyon ilişkili PTD daha yaygın görülmektedir (14). Enflamasyon sistemik, bölgesel veya intraamniyotik bir enfeksiyona ikincil gelişebileceği gibi herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan da ortaya çıkabilir. Hem sistemik enfeksiyonlar hem de amniyon sıvısı ilişkili enfeksiyonlar preterm doğuma sebep olabilir (45,46). Sistemik enfeksiyonlar vücutta enflamasyonun arttığı periodondit, pnömoni, piyelonefrit, sepsis gibi gebe olmayan

kişilerde de görülebilen herhangi bir enfeksiyon olabilir. Erken tanı ve yakın klinik izlem, gebelikte bu sistemik enfeksiyonların daha seyrek görülmesini sağlar. Gebelerin yakın izlemi sayesinde sistemik enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların getirdikleri komplikasyonlar azalmıştır. Bu nedenle intraamniyotik enfeksiyonlar PTD etiolojisinde daha geniş yer kaplamaktadır (47).

2.1.3.1 Preterm Doğum ve Enfeksiyon

Enfeksiyonun preterm doğuma sebep olduğunun ilk kanıtları 1940'lı yıllarda başlayan hayvan deneyleriyle edinilmiştir. Farklı araştırmalarda hamile fare ve tavşanlara Salmonella, Shigella ve *Eschericia coli* endotoxini verilmesiyle doğumun tetiklendiği görülmüştür (48,49). İlerleyen yıllarda tavşan ve maymun ile yapılan deneylerde uterin kaviteye, plasentaya ve amniyon sıvısına bakterilerin enjeksiyonuyla preterm doğumun tetiklendiği gösterilmiş böylece enfeksiyonun preterm doğumda rol oynadığını kanıtlanmıştır (50-52). Enfeksiyon sadece sistemik olduğunda preterm doğuma sebep olabileceği gibi, *Fusobacterium nucleatum*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* gibi bazı sistemik enfeksiyon patojenlerinin plasentaya afinitesi olması nedeniyle intraamniyotik enfeksiyona yol açarak da preterm doğumu tetikleyebilmektedir (46,53,54). İntraamniyotik enfeksiyonda en sık suçlanan mekanizma vajinal veya servikal floranın uterin kaviteye asendan yolla ulaşır, amniyon sıvısında enfeksiyona sebep olması görüşüdür (45). Bu görüşü destekleyen bulgular EMR sonrasında intraamniyotik enfeksiyonun sık görülmesi ve amniyon sıvısından izole edilen patojenlerin sıklıkla servikal/vajina florasına ait patojenler olmasıdır. Payne ve Bayatibojakhi'nin yayımladığı 15 makaleyi içeren geniş derlemede plasenta, fetal membranlar ve amniyon sıvısında veya PCR ile tespit edilen mikroorganizmalar gösterilmiştir (55). Uterin mikrobiyom ajanlarından birisi olan *Ureaplasma urealyticum*, tüm preterm doğumlarda en sık tespit edilen mikroorganizma olarak bilinmektedir (56).

Tablo 2.1 Uterin mikrobiyom (55)

	Preterm Doğum	Preterm Doğum/Term	Term
Bakteri	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Pantoea sp.
	<i>Ureaplasma parvum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Eubacterium sp.
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Ureaplasma parvum</i>	
	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
	<i>Enterococcus sp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	
	<i>Streptococcus sp.</i>	<i>Lactobasillus sp.</i>	
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Burkholderia sp.</i>	
	<i>Leptotrichia sp.</i>	<i>Streptosporangium sp.</i>	
	<i>Sneathia sp.</i>	<i>Roseovarius sp.</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Rhodococcus sp.</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Paenibacillus sp.</i>	
	<i>Sneathia sanguinegens</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	
Virus	<i>Human Herpes Virus-6</i>	<i>Adenovirus</i>	<i>Epstein-Barr virus</i>
	<i>Herpes Simpleks Virus-6</i>	<i>Enterovirus</i>	<i>Respiratuvar sinsityal virus</i>
		<i>Sitomegalovirus</i>	<i>Parvovirus</i>
Mantar	-	<i>Candida sp.</i>	-

Bakterilerin yanında viruslar da PTD etiolojisinde saptanan mikroorganizmalardır ancak mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Tsekoura ve ark. tarafından yayımlanan bir araştırmada 71 preterm ve 122 term doğum sonrası plasenta ve amniyon sıvısı incelenmiş, preterm doğumlarda %40,8, term doğumlarda %20,8 oranında izole adenovirus PCR pozitifliği saptanmıştır (57). Bu çalışmada plasenta ve amniyon sıvıları başka bir patojen açısından incelenmemiştir. İntraamniyotik enfeksiyonlarda mantarlar bakterilere göre daha az tanımlanmıştır. Bunun sebebinin mantarlara yönelik incelemelerin daha seyrek yapılması olduğu

düşünülmektedir (47). DiGiulio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mantarlar arasında en sık tanımlanan patojen *Candida albicans* olarak bulunmuştur (58).

Mikrobiyal enflamasyonun preterm doğuma yol açma mekanizması, maternal *toll like receptor* (TLR) aracılığıyla patojenin tanınması, doğal immün sistem aktivasyonu, amniyon sıvısında enflamatuvar sitokinlerin (IL-1B, IL6, TNF1B) ve matris metalloproteinazlarının artması hipotezine dayanır. Bu hipoteze göre artan sitokinler prostaglandin sentezini artırıp uterus kasılmasını ve membranların zayıflamasını sağlar. Bu şekilde PTD tetiklenir (19,47).

2.1.3.2 Preterm Doğum ve Enflamasyon

Enflamasyon mikroorganizma aracılı olabileceği gibi herhangi bir mikroorganizma olmadan da meydana gelebilir. Mikrobiyal enflamasyon ve steril enflamasyon preterm doğuma sebep olması, erken neonatal dönemde yenidoğanı etkilemesi gibi yönleriyle benzerlik gösterir ancak mikrobiyal enflamasyonda amniyon sıvısının lökosit sayısı yüksek, glukoz konsantrasyonu düşüktür. Steril enflamasyonda ise amniyon sıvısı lökosit sayısı ve glukoz konsantrasyonu normaldir (59). Steril enflamasyon tanımı için amniyon sıvısının mikrobiyolojik incelemesinde ve/veya kültürde mikroorganizma saptanmaması ve intraamniyotik enflamasyon tablosunda amniyon sıvısı interlekin 6 (IL-6) düzeyi $2,6 > \text{ng/ml}$ olması gereklidir. Mikrobiyal aracılı enflamasyonda amniyon sıvısı IL-6 düzeyi, steril enflamasyona göre çok daha yüksek saptanmaktadır (59).

Mikrobiyal olsun ya da olmasın; enflamasyon sıklıkla membran rüptürü sonrasında görülür ancak fetal membranlar intakt olduğunda da steril intraamniyotik enflamasyon meydana gelebilir. Romero ve ark. yaptığı bir çalışmada membran rüptürü öyküsü olmayan 134 preterm doğum incelemiş, 35 gebede steril enflamasyon saptanırken, 15 gebede mikrobiyal enflamasyon saptamışlardır (59).

Steril enflamasyon patogeneğinde hücrel stres ve nekrozun rol oynadığı düşünülse de yolak henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (47,59). Steril enflamasyonu olduğu bilinen amniyon sıvılarının çeşitli enflamasyon belirteçleri açısından incelenmesi sonucu, HMGB1 (*High Mobility Box Protein 1*), 1sı şok proteinleri, S100B (S100B kalsiyum bağlayıcı protein B), alarmin, IL1a belirteçlerinin önemli oranda yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (59-62). Özellikle HMGB1

proteininin artışı DAMP (Hasar aracılı moleküler patern) ilişkili enflamasyonu, dolayısıyla nekroz ve hücre hasarı ilişkili enflamasyonu desteklemektedir (63).

Steril enflamasyona sebep olan diğer etkenler maternal faktörlerdir. Maternal obesite ve maternal otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematosus, Tip1 diyabetes mellitus, multipl skleroz) steril enflamasyon sebepleri olarak bilinmektedir (64-66).

2.1.4 Preterm Doğum Komplikasyonları

Dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinde 2000-2010 yıllarında pnömoni, gastroenterit gibi enfeksiyonlar birinci sırada iken 2015 yılı itibariyle, preterm doğum ile ilişkili komplikasyonlar beş yaş altı çocuk ölümlerinde birinci sırada görülmektedir (67). Ancak bu sıralamada gastroenterit ve pnömoni gibi nedenlerin enfeksiyonlar başlığı altında toplanmadığına, ayrı birer neden olarak değerlendirildiğine dikkat edilmelidir. Enfeksiyonlar başlığı altında yapılacak bir incelemede enfeksiyonlar birinci sırada, preterm doğum ilişkili komplikasyonlar ikinci sırada görülmektedir. Liu ve ark.'nın yayımladığı bir sistematik meta-analiz çalışmasına göre 2015 yılında dünyada beş yaş altında 5.941.000 çocuk ölmüştür. Bu ölümlerin 1.055.000'i PTD ile ilişkili komplikasyonlardır (67). Yenidoğan ölümleri ve 1-59 ay arasındaki çocuk ölümleri kıyaslandığında yenidoğan ölümlerinde en sık neden PTD komplikasyonları iken; 1-59 yaş arasında PTD komplikasyonları yedinci sırada görülmektedir. Doğum haftası arttıkça ölüm oranı azalmaktadır (67). Bu nedenle PTD ile ilişkili komplikasyonlar bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmelidir.

PTD komplikasyonları kısa ve uzun dönem etkiler gösterebilen bir grup hastalığı kapsar. Respiratuar sistem ile ilgili respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel amfizem, apne; kardiyovasküler sistem ile ilgili patent duktus arteriyosus (PDA), hipotansiyon; gastrointestinal sistem ile ilgili beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit (NEK), hiperbilirubinemi, spontan gastrointestinal izole perforasyon; endokrinolojik sistem ile ilgili hipoglisemi, hipokalsemi, hiperglisemi, metabolik asidoz, hipotermi, osteopeni; santral sinir sistemi ile ilgili intraventriküler kanama (IVK), periventriküler lökomalazi (PVL), nöbet, prematüre retinopatisi (ROP) ve farklı elektrolit dengesizlikleri görülebilir (68).

2.1.4.1 Bronkopulmoner Displazi

BPD tanımı yaklaşık 54 sene önce Northway ve ark. tarafından yapılmıştır. Günümüze kadar birkaç kez değişmekle birlikte, 2001 yılında yayımlanan Ulusal Sağlık Enstitülerine ait BPD tanımlaması en çok kabul gören tanımlamadır (69). Bu tanımlamaya göre 3 sınıf BPD vardır. Hastanın hangi sınıflamaya dahil edileceğine aldığı oksijen konsantrasyonu miktarına bakarak karar verilir. Bu değerlendirme; eğer doğum haftası 32 hafta altında ise postmenstrüel 36. haftada, doğum haftası 32 hafta ve üzerinde ise postnatal 28.günde veya bu zamanlardan önce taburcu olacaksa taburculukta yapılır (69). Belirtilen zamanlara kadar en az 28 gün %21 oksijen konsantrasyonundan fazla konsantrasyonda oksijen ihtiyacı olmasına ek olarak; belirtilen zamanlarda oda havasında soluma hafif BPD, %30 oksijen konsantrasyonundan az oksijen ihtiyacı olması orta BPD, %30 dan fazla oksijen ihtiyacı ve/veya pozitif basınç gereksinimi (önce hangisi gerçekleşirse) olması ağır BPD olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2 Bronkopulmoner displazi sınıflaması (69)

	<32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36.haftada veya taburculuk sırasında (hangisi erkense)	Postnatal 28 günden büyük, 56 günden küçük iken veya taburculuk sırasında (hangisi erkense)
	>%21 oksijen ile en az 28 gün tedavi +	
Hafif BPD	Değerlendirme zamanında oda havasında soluma	Değerlendirme zamanında oda havasında soluma
Orta BPD	Değerlendirme zamanında <%30 oksijen ihtiyacı	Değerlendirme zamanında <%30 oksijen ihtiyacı
Ağır BPD	Değerlendirme zamanında >%30 oksijen ihtiyacı ve/veya pozitif basınç (PBV/NCPAP) ihtiyacı	Değerlendirme zamanında >%30 oksijen ihtiyacı ve/veya pozitif basınç (PBV/NCPAP) ihtiyacı

Bu sınıflama, ileri derecede prematüre (<28 hafta altında veya <1.000 gram) bebeklerde de değerlendirme için 4 hafta bekleme süresi önerdiği için kullanılamaz. Bu süreçte yenidoğanın BPD durumunun tanınmasına ve koruma stratejilerinin geliştirilmesine engel olur. Ağır-ölümcül BPD vakalarının tanınması zorlaşır. Bu nedenle Higgins ve ark. tarafından 2018 yılında yayımlanan bir makalede bu tanımlamaya birtakım öneriler getirilmiştir. Bu öneriler farklı ventilasyon modlarının (non-invaziv) sınıflamaya dahil edilmesi, evrelemenin hastalığın şiddetini daha objektif gösteren 4 basamakta evre I, II, III ve IIIA şeklinde yapılması, tanımlamada radyolojik bulgulara da yer verilmesi şeklinde özetlenebilir (70).

BPD ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1.000 gram) bebeklerde yaklaşık %40 oranında görülürken doğum ağırlığı ve gebelik haftası arttıkça sıklığı %3'lere kadar düşmektedir (70-71). Günümüzde yenidoğan morbiditelerinin azalmasına karşın BPD sıklığında önemli bir azalma görülmemiştir (70). Bu durum günümüzde 28 hafta altında doğan yenidoğanların sağkalımının artması neticesinde BPD gelişen yenidoğanların artması ile açıklanabilir.

BPD gelişimine farklı antenatal ve postnatal faktörler etki etmektedir. En önemli faktör prematüritelik derecesi iken antenatal ve postnatal enfeksiyon, enflamasyon, intrauterin büyüme geriliği, maternal sigara kullanımı, mekanik ventilasyon ve buna bağlı komplikasyonlar (atelektotravma, barotravma, volutravma), oksijen toksisitesi, PDA, genetik yatkınlık, geç surfaktan eksikliği, anjiyogenezde bozukluk etiyojide rol oynar (70). Antenatal steroidler akciğer gelişimine katkıda bulunurlar (70).

Enflamasyon ve BPD ilişkisi in vitro modellerde ve hayvan modellerinde sıkça araştırılmıştır. Kanaliküler veya sakküler evrede duraklamaya uğrayan preterm bebek akciğeri gelişimini tamamlamamıştır. Septasyonda azalma, pulmoner damarlanmada bozulma, elastik doku oluşumunda artma, interstisyumda kalınlaşma gibi patolojik evreler neticesinde hasarlanmış akciğerin enflamasyon ve reaktif oksijen hasarına yatkın hale geldiği düşünülerek BPD ve enflamasyon ilişkisi kurulmuştur (72). Antenatal dönemde amniyon sıvısında enflamasyonu artırarak doğal immün sistemi aktive edecek durumlar [P-EMR, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), koryoamniyonit] suçlanırken postnatal dönemde erken ve geç neonatal sepsis, oksijen toksisitesi ve ventilasyon hasarı en çok suçlanan mekanizmalardır (71, 73). Amniyon

sıvısında ve kord kanında artmış proenflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-a, IL1B, IL-8) BPD gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (74-75). Ancak koryoamniyonitin BPD gelişimindeki etkisini gösteremeyen çalışmalar da sayıca fazladır (76, 77). Bu duruma koryoamniyonit tanısı koyulurken altın standart yöntem olan histolojik koryoamniyonit yerine klinik koryoamniyonit tanısının koyulması ve bu tanının geçerliliğinin kişiye bağımlı olmasının yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca BPD ile koryoamniyonit ilişkisinin, koryoamniyonite ikincil gelişen sepsis gibi postnatal komplikasyonlardan ötürü sık görülebileceği de düşünülmektedir.

Ureaplasma ve mikoplazma BPD ile ilişkisi kanıtlanmış tipik bakterilerdir. *Ureaplasma urealyticum*'un BPD riskini artırdığı, 8 meta-analiz çalışması ile gösterilmiştir (78). Goldenberg ve ark. yaptığı bir çalışmada kord kanında ureaplasma ve mikoplazma suşları saptanan hastaların BPD riskinin arttığını göstermişlerdir (79).

BPD koruması ve tedavisinde beslenme desteği, akciğer zedeleyici yaklaşımlardan kaçınmak, enfeksiyonlardan korunmak önemlidir. Patogenezde enflamasyon suçlandığı için postnatal dönemde anti-enflamatuar tedavi uygulanabilir. Kortikosteroidler ciddi sistemik ve uzun dönem yan etkileri nedeniyle rutin olarak önerilmez ancak çok ağır akciğer hastalığı olan bebeklerde kullanılabilir (73). Kafein, curcumin, nitrik oksit, D vitamini, Club cell protein 16, IGF-1 gibi moleküller gelecekte kullanılabileceği düşünülen diğer tedavi seçenekleridir (73).

2.1.4.2 Nekrotizan Enterokolit

NEK farklı tanımlamaları olup bu tanımlamalar üzerinde görüş birliği olmayan, bağırsak mukozasının çeşitli nedenlerle nekrozu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (79). Transfüzyon ilişkili olarak, hipoksik iskemik ilişkili olarak, spontan intestinal perforasyon olarak ortaya çıkıp tanınabilir (80). İleri derecede düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sıklığı %10 seviyelerinde görülebilir (81). Patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da herhangi bir nedenle (hiperosmolar beslenme, transfüzyon, enfeksiyon, enflamasyon, konjenital kalp hastalıkları, hiperviskosite) ortaya çıkan bağırsak iskemisi bozulmuş bariyer fonksiyonuna neden olur (81). Beslenme intoleransı gibi hafif bulgulardan perforasyon gibi ağır bulgulara kadar geniş bir yelpazede semptom ve bulgular görülebilir. Kusma, kanlı gaita, abdominal distansiyon uyarıcı bulgulardır. Laboratuvar bulguları ileri

evrelerde ortaya çıksa da trombositopeni, hiponatremi, metabolik asidoz, nötropeni veya lökositoz görülebilir (81). Tanıda radyolojik inceleme önemlidir ancak erken evrelerde radyolojik bulgu olmayabilir. Pnömatosis intestinalis ve portal vende hava görünümü önemli radyolojik bulgularıdır (80,81).

NEK patogeneğinde suçlanan mekanizma bağırsak apikal yüzeyinde bulunan TLR'nin çeşitli nedenlerle uyarılıp anormal immün cevap oluşturması ve proenflamatuar sitokinlerin salınmasına dayanır. Bu sitokinler IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL18, PAF ve TNF'dir (82). Bu bulgularla paralel olarak, Been ve ark.'nın yayımladığı 33 makaleyi inceleyen bir meta-analiz çalışmasında, klinik koryoamniyonitli gebelerin bebeklerinde NEK sıklığının arttığı (OR, 1.24; 95% Güven aralığı; 1.01-1.52) gösterilmiştir (83).

NEK sınıflamasında 1986 yılında tedavi temelli oluşturulan Bell kriterlerinin Walsh ve Kliegman tarafından modifiye edilmesiyle oluşturulan sınıflama sistemi kullanılmaktadır (84,85).

NEK'ten şüphelenildiğinde hastanın en az 72 saat beslenmesinin durdurulması, nazogastrik/orogastrik sonda ile mide drenajı sağlanması, IV antibiyotik tedavisinin başlanması önerilir. Kesinleşmiş NEK tanısında beslenmeye 10-14 gün ara verilmesi önerilir. İlerleyen vakalarda cerrahi seçeneği akılda tutulmalı, hasta yakın izlenmelidir (81).

Tablo 2.3 Modifiye Bell kriterlerine göre NEK evrelemesi (84,85)

EVRE		SİSTEMİK BULGULAR	ABDOMİNAL BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK	IA	Apne Letarji Isı düzensizliği	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA bulguları	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşikar kan	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
KESİN NEK	IIA	IA bulguları	Distansiyon Bağırsak seslerinin yokluğu Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis
	IIB	Apne Letarji Isı düzensizliği Metabolik asidoz Trombositopeni	Distansiyon Bağırsak seslerinin yokluğu Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak ansları	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
İLERİ NEK	IIIA	Ciddi apne Hipotansiyon Mikst asidoz Koagülopati Nötropeni	Distansiyon Bağırsak seslerinin yokluğu Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit Pnömoperitonyum

2.1.4.3 Patent Duktus Arteriyosus

Duktus arteriyosus (DA) pulmoner arter ve aort arasında bulunan, fetal ve sistemik dolaşım arasında köprü görevi gören bir damardır (86). Doğum sonrası pulmoner damar direnci düşer ve bu damarsal yapının gerekliliği ortadan kalkar. Önce fizyolojik sonra anatomik olarak kapanır. Bu damarın ilk 72 saatten sonra kapanmaması durumuna patent duktus arteriyosus (PDA) adı verilir (86).

Sağlıklı term bebeklerin tamamına yakınında ilk 72 saatte DA kapanır (87). Preterm bebeklerde kapanma daha geç gerçekleşir. Doğum haftası küçüldükçe kendiliğinden kapanma oranı azalır (86). 30-37 hafta arasında doğan bebeklerin %10'unda, 25-29 hafta arasında doğan bebeklerin %80'inde 25 hafta altında doğan bebeklerin %90'ında ilk 4 günde kapanma gerçekleşmez (88). 28 hafta üzerinde doğan bebeklerin %73'ünde, 1.000 gram üzerinde doğan bebeklerin %94'ünde PDA tedavi edilmeden kendiliğinden kapanır (89-90).

Prematüritenin yanında koryoamniyonit, intrauterin kızamıkçık, sepsis, IUGR, genetik faktörler, ilaçlar, yüksek miktarda sıvı tedavisi de PDA gelişimine neden olabilir (86). Green ve ark. tarafından yayımlanan 228.438 doğumun değerlendirildiği bir araştırmada, koryoamniyonitli gebelerin bebeklerinde PDA sıklığı, koryoamniyonitli olmayan gebelere göre yaklaşık 2 kat fazla saptanmıştır (91).

PDA tanısı ekokardiyografik inceleme ile koyulur. Ekokardiyografi'de duktus büyüklüğü, varsa duktus üzerindeki akım paterni, pulmoner hipertansiyon paterni ve sistemik perfüzyon bulguları açısından yapılan incelemeler önemlidir (86). 26.haftadan küçük bebeklerde 1,5 mm 'den, 30 haftadan büyük bebeklerde 2 mm'den büyük ölçülen PDA'nın üzerinde pulsatil ve artan akım görülmesi, sol atrium ve aort kökü oranının 1,4'ten büyük olması, sol ventrikül atımının 300 ml/kg/dk'dan büyük olması, sol pulmoner arter diyastol sonu akım hızının 20 cm/s'den büyük olması hemodinamik anlamlı PDA olarak tanımlanır (92). Hemodinamik anlamlı PDA'ya ikincil sistemik çalma fenomeni, sistemik hipoperfüzyon bulguları, NEK, BPD, IVK, PVL ve pulmoner kanama görülebilir (86).

PDA kapatma tedavisi medikal veya cerrahi olarak yapılabilir. İndometazin, parasetamol ve ibuprofen gibi siklooksijenaz inhibitörleri medikal tedavide kullanılabilir (93). Etkinliklerini karşılaştıran çok sayıda araştırma vardır ancak

kullanımları konusunda görüş birliği yoktur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalara cerrahi ligasyon uygulanabilir.

2.1.4.4 Germinal Matriks Kanaması-İntraventricüler Kanama

Germinal matriks kanaması (GMK) sıklığı doğum haftası küçüldükçe artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %20-25 oranında görülmektedir (94). 28-32 hafta arasında doğan bebeklerde GMK-IVK sıklığı %5 seviyesindedir. (95). 32 haftadan büyük doğan bebeklerde GMK-IVK çok nadir görülür (94).

GMK-IVK etiolojisinde en önemli rolü prematürite oynar. Preterm bebeklerde immatür olan germinal matrikste hipoksi, iskemi, enfeksiyon ve enflamasyona maruziyet, kardiyovasküler sistemde hızlı ve anormal değişiklikler, RDS sonucu venöz damar kanaması kolaylıkla görülebilir. Kanamaların %90'u ilk 1 hafta içerisinde görülür (96).

GMK-IVK sınıflaması için Papile ve Volpe tarafından geliştirilen 2 ayrı sınıflama kullanılmaktadır (94,97). Papile sınıflamasındaki evre 4 kanama germinal matriks kanamasının beyaz cevhere yayılması olarak bilinirken, Volpe sınıflamasında periventricüler hemorajik infarkt olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.4). Tüm GMK-IVK olgularının yaklaşık %40'ı Evre I, %25'i evre II %20'si evre III, %5-15'i periventricüler hemorajik infarkt olarak tespit edilmiştir (94).

Tablo 2.4 İntraventricüler kanama için Volpe sınıflaması (94)

Evre	Kraniyal US bulguları
Evre I	Germinal matriks kanaması (GMK) Bu kanama ventrikülün içinde de görülebilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini kaplayan kanama
Evre III	Ventrikül alanının>%50'sini kaplayan kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventricüler hemorajik infarkt	Kanama ile aynı tarafta parankimal kanama olması (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Koryoamniyonit öyküsünün prematüre bebeklerde GMK-IVK riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışma, Huang ve arkadaşlarının yayımladığı 13 yayının incelendiği bir meta-analizle desteklenmiştir. 13.605 yenidoğanın incelendiği bu çalışmada antenatal enfeksiyon öyküsünün GMK-IVK'yı artırdığı (OR:2.18; %95 güven aralığı; 1.58-2.99), hafif ve ağır GMK-IVK için de hem histolojik hem de klinik koryoamniyonitin risk faktörü olduğu gösterilmiştir (98).

GMK-IVK sonrasında kanama sonrası ventriküler dilatasyon, hidrosefali görülebilir. İzlemede lomber ponksiyon ve/veya ventrikülo-subgaleal şant uygulaması yapılabilir (94).

2.1.4.5 Respiratuar Distres Sendromu

RDS prematüre bebeklerde görülen, doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça sıklığı artan bir solunum sistemi hastalığıdır (99). 28 haftadan küçük bebeklerde %60-80, 32-36 hafta arasında %15-30 arasında görülürken 37 hafta ve üzerinde çok nadir rastlanır (99).

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı önemli risk faktörleridir (100). Bunların yanında maternal diyabet, sezaryen doğum, asfiksi gibi risk faktörleri vardır (99). Erkek cinsiyette daha sık görülür (100). P-EMR, antenatal kortikosteroid uygulaması ve antenatal dönemde enflamasyona maruz kalma RDS sıklığını azalttığı bilinen koruyucu faktörlerdir (77,99).

RDS patogenezinde surfaktanın yetersiz sentezlenmesi vardır (100). Surfaktan 20.gebelik haftasından itibaren akciğerde sentezlenmeye başlar ancak amniyon sıvısında tespit edilmesi 28.gebelik haftasında ancak gerçekleşir (101). Surfaktan yokluğunda akciğerin kompliyansı düşer, atelektaziye yatkın olur, ölü boşluk artar, alveolar ventilasyon azalır (99). Antenatal steroid uygulaması ve enflamasyonun surfaktan sentezini artırarak RDS'den koruduğu düşünülmektedir (77).

Villamor-Martinez ve ark.'nın yayımladığı sistematik bir meta-analiz çalışmasında, 48 araştırma RDS açısından incelenmiş, koryoamniyonitin RDS sıklığına etkisi olmadığı gösterilmiştir (102).

RDS tedavisinde uygun zaman ve uygun dozda surfaktan tedavisi önemlidir. Surfaktan tedavisi ile alveolar-arterial oksijen gradyenti artar, pulmoner kompliyans

artar, ventilasyon destek ihtiyacı azalır, solunum iş yükü azalır (99). Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (N-CPAP) ve surfaktanın tedavide önemi büyüktür. RDS yönetimi konusunda 2019 yılında güncellenen Avrupa konsensus raporunda N-cpap tedavisi altında >%30 oksijen konsantrasyonu ile oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde koruyamayan yenidoğanlarda surfaktan tedavisi önerilmektedir. (103). Aynı raporda non-invaziv ventilasyonun tercih edilmesi, invaziv ventilasyonun, N-CPAP ve surfaktan tedavi yanıtızlığında düşünülmesi önerilmektedir (103).

2.2 Preterm Erken Membran Rüptürü

Fetal membranlar fetüsü saran, dış dünya ile fetüs arasında bariyer görevi gören yapılardır. Fizyolojik koşullarda doğum eyleminin başlaması, uterus kontraksiyonu, membranlardaki incelme gibi çeşitli sebeplerle bu membranlarda yırtılma meydana gelir. Doğum eylemi öncesinde koryoamniyotik zarların yırtılması erken membran rüptürü (EMR) olarak tanımlanır (1). Term EMR sıklığı tüm gebelerde yaklaşık %8 olarak bilinmektedir ve genellikle hızlı bir şekilde doğum eylemine ilerler (104).

37. gebelik haftasından önce koryoamniyotik zarların yırtılmasına preterm erken membran rüptürü adı verilir. P-EMR tüm gebeliklerde yaklaşık %3 oranında görülür ve tüm preterm doğumların yaklaşık %25'inin direkt sebebi iken %40'ı ile ilişkilidir (19, 105). Hastalık yönetimi nasıl olursa olsun, P-EMR gelişen gebelerin yaklaşık yarısında bir hafta içerisinde doğum gerçekleşir (1).

Membran rüptürünün 37. haftadan önce gerçekleşmesinin sebepleri enflamasyon, uterus kontraksiyonu, membranların mekanik gerilmesi, membranların fizyolojik olarak zayıflaması, programlı hücre ölümü gibi sebeplerle açıklansa da P-EMR'nin etiyolojisi konusunda ortak fikir birliği yoktur ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (1). P-EMR'nin en önemli komplikasyonu prematüredir (1). P-EMR öyküsü olan yenidoğanlar hem P-EMR ye ikincil enfeksiyon ve enflamasyon ile ilişkili problemler açısından hem de prematürite komplikasyonları açısından risk altındadır.

2.2.1 Fetal membranların yapısı

Koryoamniyotik membranlar (fetal membranlar veya plasenta membranı) birbirlerine kolajenden zengin ekstraselüler matrix ile bağlı amniyon ve koryon

zarlarından oluşur. Amniyon zarı intraamniyotik kavitenin iç yüzeyini döşemektedir. Koryon, amniyon zarı çevresinde bulunan trofoblast hücreleri tarafından geliştirilen bir zardır ve plasentanın yapısına katılır. Amniyon ve kordon zarlarının kaynaşması 12.gebelik haftasında tamamlanır (105). Fetal membranlar fetüsün büyümesi için gerekli çevreyi sağlamakla görevlidir. Büyüyen fetüsün ortaya çıkaracağı mekanik, endokrin, immün ve yapısal değişiklikleri sağlar.

2.2.2 Preterm Erken Membran Rüptürü Patofizyolojisi

Fetal membranlar fetüs için bariyer görevi görür. Bu bariyer fetüsün hem mekanik etkilerden hem de immünolojik ve yapısal etkisiyle enfeksiyonlardan korunmasını sağlar (106). Membran rüptürü sonucu fetüs dış dünyaya ve enfeksiyonlara açık hale gelir. P-EMR sonrası intraamniyotik enfeksiyon sıklığı yaklaşık %35 olarak bilinmektedir (1). P-EMR sonrası enfeksiyon sıklığının artmasında membranların hem bariyer etkisinin hem de immünolojik koruyuculuğunun ortadan kalkması suçlanmaktadır (58,105).

P-EMR etiolojisinde önceden bakteriyel invazyon sonrası amniyon sıvısında bakteriyel endotoxin ve bakteri aracılığı matriks yıkıcı enzimlerin (proteaz enzimleri) artması, uterus kasılmalarının membranları zayıflatması mekanizmaları suçlanırken günümüzde bu teoriler geçerliliğini yitirmiştir. Bakteriyel toksinlerin amniyon sıvısında yeterli konsantrasyonda bulunmaması, proteaz aktivitesi olmayan bakteriler ile görülen P-EMR, çoğu bakterinin matriks yıkıcı enzimlerinin insan kolajen dokusunu yıkacak etkinliğinin olmaması, uterus kasılması olmadan da P-EMR görülebilmesi gibi nedenler etiolojinin farklı olduğunu göstermektedir (108,109). Amniyon sıvısının steril enflamasyonunun da P-EMR ile ilişkili olduğunun gösterilmesi asıl patofizyolojinin enflamasyon aracılı olduğunu düşündüren diğer bir nedendir (110). Bu enflamasyon maternal kaynaklı olabileceği gibi fetüs kaynaklı da olabilir. Özellikle fetal-gut mikrobiyatasının enflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (111).

Amniyon sıvısında gebelik haftası ilerledikçe veya enflamasyon arttıkça matriks metalloproteazlarının (özellikle MMP-9) artması, TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin polimorfizminin gösterilmesi, fetal membranlarda kolajen remodelinginin olması, fetal membran hücrelerinde apoptozun kanıtlanması gibi nedenlerle P-EMR

patogenezinde oksidatif stres, kolajenoliz, ekstraselüler makriks yıkımı ve fetal membranların apopitozu gibi mekanizmalar suçlanmıştır ancak henüz görüş birliğine varılamamıştır (105,106,108,109). Kumar ve ark. yayımladığı bir araştırmada trombin ve GM-CSF'nin MMP9 ve apopitozu indükleyerek P-EMR'ye neden olduğunu kanıtlamıştır (106). Trombinin de tıpkı diğer sitokinler gibi (IL1B, TNF) fetal membranları zayıflattığı kabul edilmektedir (105, 106). GM-CSF antikorları, a-lipoik asit ve progesteronler-progesteron analogları in vitro P-EMR tablosunu engellediği gösterilen ajanlardır (106).

2.2.3 Preterm Erken Membran Rüptürü Tanısı

P-EMR tanısı için farklı metodlar kullanılabilir. Hastanın şikayeti objektif bir kriter olarak değerlendirilemez. Geleneksel olarak spekulum muayenesi ile aktif amniyon sıvısının gelişi, valsalva manevrası ile posterior fornikte amniyon sıvısı birikmesi, vajinal sıvının pH ölçümü ve mikroskopik incelemede eğrelti görünümünün olması gibi 4 kategoride incelenen tanı yöntemleri mevcuttur. Bu tanı yönteminin sensitivite ve spesifitesi testlere oranla daha düşük (%72-90) olması nedeniyle diğer yardımcı testlerin kullanımı artmıştır. (112). P-EMR gelişi şüphesi olan hastanın vajina veya servikal bölgesinden alınan bir sıvı örneğinden yapılacak testler tanı için kullanılabilir. Bu testler PAMG-1 [AmniSure®], insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 testi [IGFBP-1, Actim PROM®], ferning testi ve nitrazin testidir. Liang ve ark.'nın yayımladığı bir randomize kontrollü çalışmada, PAMG-1 testi sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer açısından en güvenilir test olarak tespit edilmiştir (113).

2.2.3.1 PAMG-1 Testi [AmniSure®]

P-EMR gerçekleşikten sonra desidua hücrelerinden salınan plasental alfa mikroglobulin-1 molekülüne vajinadan veya serviksten alınan sıvı örneğinde rastlanmasıyla tanı koyulur. Sıvı örneği steril çubuk yardımıyla alınır ve içi test sıvısı dolu şişeye daldırılır. Ticari kite ait test kağıdı şişeye batırılır. Ortalama 10 dakikada sonuç veren bir testtir. Kağıdın üzerinde iki çizgi görülmesi pozitif sonuç manasına gelir. Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olduğu bilinen (sırasıyla %94,4-%98,9; %87,5-%100) testtir (113, 114).

2.2.3.2 IGFBP-1 Testi (Actim PROM®)

IGFBP-1 molekülü hücrel büyüme ve programlamadan sorumlu bir moleküldür (114). Diğer organlardan da salınsa da plasentadan salınımı fazladır. Bu nedenle amniyon sıvısında diğer vücut sıvılarına göre yüksektir (115). P-EMR gerçekleşirse vajinal sıvıda amniyon sıvısına rastlanacağı için vajinadan alınacak bir örnekte IGFBP-1 miktarı yüksek saptanacaktır. IGFBP-1 antikoruna, IGFBP-1 molekülünün bağlanması sonucu reaksiyon veren bir immüno-kromatografik yöntemdir (104). Duyarlılık ve özgüllüğü (sırasıyla %95-%100; %93-%98) yüksektir (115).

2.2.3.3 Nitrazin Testi

Vajinal sıvının pH'sını ölçmeye dayalı bir testtir. Amniyon sıvısı pH'sı 7'den büyüktür. Vajinal pH asidik olup 3.5-4 arasında değişir. Yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranı diğer testlere göre yüksektir. Vajinal sıvı, kan ve ter bulaşından etkilenir (113).

2.2.3.4 Ferning Testi

Vajinal sıvının ışık mikroskop altında incelenmesine dayanır. Uygulayıcı tecrübesine bağımlı bir testtir. Amniyon sıvısı saptanması halinde mikroskop altında eğrelti otu görünümü saptanır. Ter ve kan gibi vücut sıvılarından etkilenir (112,113).

2.2.4 Preterm Erken Membran Ruptürü Komplikasyonları

P-EMR sonrası intraamniyotik enfeksiyon sıklığı yaklaşık %35 iken, %15-20 sıklığında postpartum enfeksiyon görülmektedir (1). Latent periyot uzadıkça ve gebelik haftası küçüldükçe enfeksiyon riskinin arttığı düşünülmektedir (116). Özellikle 28 hafta atında intraamniyotik enfeksiyon ve koryoamniyonit riski belirgin yüksektir (117). Oligohidramniyoz ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlar tek başına görülse de özellikle intraamniyotik enfeksiyon varlığında sık görülen komplikasyonlardandır (118). Oligohidramniyoza ikincil pulmoner hipoplazi, potter yüz görünümü ve fetal deformasyonlar görülebilir (1). P-EMR'ye ikincil koryoamniyonit, maternal sepsis, endometrit ve intrauterin büyüme kısıtlılığı görülebilir (1).

EMR gelişen gebelerin yaklaşık yarısında 1 hafta içerisinde doğum gerçekleşir bu yüzden P-EMR'ye bağlı en önemli komplikasyon prematüritedir (1). P-EMR'nin tek başına neden olacağı problemlerin yanında enfeksiyon ve enflamasyondan etkilenmiş fetüste, P-EMR tablosunun sonuçlarının daha ağır görülür. Doğum haftası küçüldükçe hastane yatış süresi uzar, NEK, BPD, PDA, IVK, PVL gibi yenidoğan komorbiditeleri görülme riski artar, yoğun bakım yatış süresi uzayacağı için geç neonatal sepsis riski artar. Bu problemler sadece prematüritenin getirdiği problemler değildir. İntrauterin dönemde enflamasyona maruz kalan fetüste erken neonatal sepsis, neonatal pnömoni, nekrotizan enterokolit, gibi erken dönem hastalıklar görülebileceği gibi bronkopulmoner displazi, astım, nörogelişimsel gerilik gibi uzun dönem hastalıklar da görülmektedir (119-123).

2.2.4.1 Koryoamniyonit

Koryoamniyonit önceleri amniyon ve koryon zarlarının enflamasyonu veya enfeksiyonu olarak tanımlanmakta iken 2016 yılında farklı bir tanımlama kullanılmaya başlanmıştır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) tarafından önerilen "Triple I" tanımı intrapartum enfeksiyon ve/veya enflamasyon ile karakterize klinik tabloyu karşılamaktadır (124). Bu tanımlamaya sadece maternal ateş, fetal veya maternal taşikardi, amniyon sıvısı akıntısının kötü kokulu olması, uterus hassasiyeti semptom veya bulgularından bir veya birkaçının olması klinik koryoamniyonit olarak nitelendirilmesi nedeniyle ihtiyaç duyulmuştur.

Yeni tanımlamaya göre 3 klinik durum sınıflandırılmıştır. 1.durum izole maternal ateş (vücut sıcaklığının 1 kez 39°C üzerinde olması veya 30 dakika arayla 2 kez 38°C üzerinde olması) olarak tanımlanmaktadır. İzole maternal ateş herhangi bir enfeksiyon olmadan prostaglandin kullanımı, hipertiroidi, çevresel sıcaklık artışı gibi nedenlerle görülebilir (124). 2.durum koryoamniyonit tanımının yerine geçmesi planlanan Triple I tanımıdır. Şüpheli Triple I ve kesinleşmiş Triple I tanımı olarak 2 başlıkta incelenir. Şüpheli Triple I tanımı (şüpheli koryoamniyonit) tanı kriterleri hastanın odağının bulunamadığı bir ateşi olması ve bu ateşe eşlik eden lökositoz ($15.000/mm^3$ 'ten büyük olması), fetal taşikardi veya pürülan servikal akıntı durumlarından en az bir tanesinin olmasıdır. Doğrulanmış intraamniyotik enfeksiyon tanısı için şüpheli Triple I tablosuna ek olarak; (1) amniyosentez ile alınan amniyon

örneğinde gram pozitif boyama ile mikroorganizmanın gösterilmesi, (2) amniyon sıvısı kültüründe mikroorganizma üremesi olması veya düşük glukoz düzeyi, (3) plasenta patolojisi incelemesinin koryoamniyonit ile uyumlu olması kriterlerinden en az biri olmalıdır (124). Bu sınıflama sayesinde kesin Triple 1 tanısının koyulması için enfeksiyon varlığının plasenta veya amniyon sıvısı incelemesi ile gösterilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Herhangi bir enfeksiyon olmadan, steril enflamasyon ile maternal ateşin olabileceği kabul edilmiştir. Tanımlamadaki karışıklık ortadan kalkmış ve koryoamniyonit tanısıyla gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmeye çalışılmıştır (124).

Koryoamniyonit etiyolojisi polimikrobiyaldir ve çoğunlukla vajinal flora bakterileri suçlanır (125). Asendan bakteriyel invazyon temel mekanizma gibi kabul edilse de amniyosentez gibi girişimsel işlemlerle iyatrojenik olabilir, *Listeria monocytogenes* gibi ajanlarla hematojen yayılım da görülebilir (46,125). Koryoamniyonite sebep olan en önemli mikroorganizmalar *Grup B streptococcus (GBS)*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides sp.*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Listeria monocytogenes*'dir (126). İntrauterin kaviteden izole edilen birçok mikroorganizma ve vajinal florada bulunan bakteriler (bkz. preterm doğum ve enfeksiyon) koryoamniyonite sebep olabileceği gibi koryoamniyonite sebep olmadan da enfeksiyon ve enflamasyona yol açabilirler (58). Bu duruma amniyon sıvısının mikrobiyal invazyonu (MIAC, *microbial invasion of the amniotic cavity*) adı verilir (58). Digiulio ve ark. yayımladığı bir çalışmada 204 hastada amniyon sıvısından PCR ve kültür incelemelerini yapmış, MIAC sıklığını PCR ile %45, kültür ile %34 olarak tespit etmiş, PCR testinin bakteri tayin etme açısından kültüre göre daha hassas olduğunu ortaya koymuştur (58).

Ureaplasma en sık olmak üzere mikoplazma, klamidya gibi genital floranın atipik bakterileri P-EMR tablosuyla yakından ilişkilidir (127, 128). Bunun yanında *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, genital mikoplazmalar histolojik koryoamniyonitte en sık izole edilen bakterilerdir (129). Ureaplasma P-EMR'li hastalarda, atipik bakterilerin, özellikle Ureaplasma türlerinin, intraamniyotik enfeksiyon ve enflamasyon sıklığını artırması, buna bağlı neonatal komplikasyonlarını artırması patogenizi iyi bilinen bir durumdur (58,78,79). Ancak pratik uygulamada bu bakterilerin tespit edilmesine yönelik uygulanan rutin bir inceleme yoktur. Atipik

bakterilerin saptanması için tipik bakterilerden farklı besiyerleri kullanılır. Vajinal sıvı örneğinde veya servikal sürüntü örneğinde PCR testi yapılabilir ancak bu testin maliyeti kültüre oranla daha yüksektir.

Merello ve ark. yayımladığı bir araştırma makalesinde vajinal enterobakter kolonizasyonu saptanan 24-34 gebelik haftası arasındaki 67 gebede, amoksisilin dirençli enterobakter suşlarının, erken neonatal sepsis ile ilişkisi gösterilmiş, 12 yenidoğanda sepsis bulguları saptanmıştır (130). Koryoamniyonit, yenidoğanda sepsis, pnömoni, menenjit gibi hastalıklara yol açabileceği gibi yenidoğanın kronik akciğer hastalığına, nörogelişimsel geriliğe ve serebral palsiye de yol açabilir (119–123,125).

Han ve ark. yayımladığı bir çalışmada, 2.372 yenidoğanı incelenmiş ve hastalar koryoamniyonit tablosuna göre histolojik koryoamniyonit, histolojik ve klinik koryoamniyonit, klinik koryoamniyonit ve koryoamniyonit olmayan grup olarak 4 gruba ayrılmış; histolojik koryoamniyonit grubunda P-EMR, 34. gebelik haftasından önce doğum, fetal distres, vajinal sıvılarda bakteri saptanması ve erken neonatal sepsis istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuştur (76). Villamor-Martinez ve ark. tarafından yayımlanan, 107 makalenin incelendiği bir başka meta-analizde ise koryoamniyonitin hem kanıtlanmış (OR:4.69; %95 güven aralığı; 3.91-5.56) hem de klinik sepsis (OR:3,58; %95 güven aralığı; 1.90-6.76) ile güçlü birlikteliği ortaya koyulmuştur (131). Shatrov ve ark. 15 makaleyi incelediği bir meta-analizde histolojik koryoamniyonit (OR:1,8; %95 güven aralığı; 1.17-2.89) ve klinik koryoamniyonitin (OR:2,4; %95 güven aralığı; 1.52-2.84) serebral palsi riskini belirgin artırdığını göstermiştir (132).

İzole maternal ateş durumunda gebeye antibiyotik tedavisi önerilmezken, şüpheli Triple I veya kesinleşmiş Triple I durumunda ampisilin-gentamisin tedavisi, penisilin allerjisi durumunda sefazolin-gentamisin ya da klindamisin tedavisi önerilmektedir (125). Sulbaktam-ampisilin, piperasilin-tazobaktam, sefotetan, sefoksitin ve ertapenem önerilen alternatif tedavilerdir (125). İzole maternal ateş ve şüpheli Triple I tanılarına göre yenidoğan izlem önerileri ise 34 hafta altındaki yenidoğanların ampirik antibiyotik tedavisi ile izlenmesi, 34 hafta üzerindeki yenidoğanların ise fizik muayene bulguları ve klinik görünümüne göre izlenmesi veya tedavi edilmesi şeklindedir. Kesinleşmiş Triple I tanısı olan gebeden doğan

yenidoğanların ise ampirik antibiyotik tedavisi verilerek izlenmesi önerilmektedir (124).

2.2.4.2 Erken Neonatal Sepsis

Neonatal Sepsis (NS) tanımlaması üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur. NS bakteri, virus veya mantarların çeşitli sistemik klinik bulgulara yol açarak morbidite veya mortaliteye neden olduğu önemli bir klinik durum olarak tanımlanabilir (129). Sepsis tanısı için geleneksel olarak steril vücut sıvılarından patojen izole etmenin gerekli olması neonatal sepsis tanımlanmasında ve tanı kriterlerinin belirlenmesinde zorluklara sebep olmuştur (129). Yenidoğan bebeklerden alınabilecek kan miktarının az olması, bazı teknik problemler patojenin izole edilmesini güçleştirir. Bu nedenle klinik ve kanıtlanmış sepsis tanımları kullanılmaktadır. Klinik sepsis, sepsise ait klinik bulguların olması ancak patojenin izole edilememesini tanımlarken kanıtlanmış sepsis steril vücut sıvılarında patojenin izole edilmesini tanımlar (133). Ancak klinik sepsise ait bulguların nasıl sınıflandırılıp değerlendirileceği üzerinde görüş birlikteliği olmayışı bu tanımlamayı yapmayı zorlaştırır. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gereklidir ancak hangi laboratuvar bulgularının dahil edileceği ve klinik bulguların nasıl tanımlanacağı görüş birlikteliği olmayan diğer konudur. Neonatal sepsis tanı kriterleri ile ilgili yayımlanan 42 makalenin incelenmesi sonucunda 12 çalışmada laboratuvar incelemelerinin tanı kriterlerine dahil edildiği görülmüştür (133). Bu testlerden CRP ve prokalsitoninin 5 çalışmada, lökositozun 4 çalışmada, metabolik asidozun 3 çalışmada, immatür/total nötrofil (İ/T) oranının 3 çalışmada, trombositopeni, anormal fibrinojen, nötropeni, hiperglisemi, hipoglisemi gibi bulguların daha az çalışmada tanı kriterlerine dahil edildiği tespit edilmiştir (133). Çelik ve ark. yayımladığı bir araştırmada 227 yenidoğanda sepsise ilişkin laboratuvar parametrelerini değerlendirmiş, bu yenidoğanlarda sepsis tanımı hemodinamik bulgular, doku perfüzyonu bulguları, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları kategorilerinden en az birer tanesinin saptanmasına dayanarak yapılmıştır (134). 2010 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA, *European Medicines Agency*) tarafından yayımlanan raporda 6 klinik bulgu ve 6 laboratuvar bulgusu belirlenmiş (Tablo 2.5), kanıtlanmış enfeksiyon varlığı veya şüpheli enfeksiyon durumunda, belirlenen kriterlerden en az 2 klinik ve en 2 laboratuvar bulgusunun birlikte olması neonatal sepsis olarak

tanımlanmıştır (135). İlk üç günde tanımlanan neonatal sepsise erken neonatal sepsis (ENS), 3 günden sonra tanımlanan sepsise geç neonatal sepsis (GNS) adı verilmiştir. (135).

Tablo 2.5 Neonatal sepsis tanımlamasında EMA kriterleri (135)

Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları
Vücut sıcaklığı: >38,5°C veya <36°C veya ısı düzensizliği	Lökosit sayısı: <4.000/ mm ³ veya >20.000/mm ³
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği, hipotansiyon, idrar <1 ml/kg/saat, bozulmuş periferik perfüzyon	İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi,sklerem	Trombosit sayısı: <100.000/ mm ³
Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı	Akut faz belirteçleri yüksekliği: CRP >15 mg/L (1,5 mg/dl) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL
Gastrointestinal: Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon	Kan şekeri disregülasyonu (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dl veya 10 mmol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dl veya 2,5 mmol/L)
Non-spesifik: İrritabilite, letarji, hipotonisite	Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L

2011 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) tarafından yayımlanan bir araştırmada 400.000 yenidoğan'da kan kültüründe üreme saptanarak ENS tanısı koyulan yenidoğanların sıklığı 1000 canlı doğumda 0,98 olarak görülmüştür. Doğum haftası küçüldükçe enfeksiyon sıklığı artmış, 400-1.500 gram arasındaki yenidoğanlarda ENS sıklığı 1000 canlı doğumda 10,19, 1.501-2.500 gram arasındakiler için 1,38, 2.500 gram üzerindeki için 0,57 olarak tespit edilmiştir (136).

Erken neonatal sepsis etiolojisinde genellikle intrauterin hadiseler suçlanır. Anneden fetüse transplasental geçiş olabileceği gibi özellikle EMR sonrası asendan yolla intraamniyonik enfeksiyon ile de ENS görülür (129). ENS etkeni olarak en sık gösterilen mikroorganizma *Grup B streptokok* (GBS) ve *E.coli*'dir (136). NICHD

tarafından yayımlanan araştırmada 400.000 yenidoğanda 1.000 canlı doğumda 0,98 ENS görülmüş, kan kültürü üreme sıklığında GBS %43, E.coli %39 saptanmıştır. Term bebeklerde GBS sıklığı fazla iken preterm bebeklerde E.coli sıklığı fazla grlmştir. Doğum haftası kçldk sepsise bağlı ölüm oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (136). 25-28 hafta arasında %30, 29-33 hafta arasında %12, daha büyük haftalarda %3 ölüm oranı grlmştir (136). *H.influenzae* (tiplendirilemeyen), *gram negatif enterik basiller* (E.coli dışındakiler), *Listeria monocytogenes* ve *Candida* türleri diğer etkenler arasında sayılabilir (129).

ENS klinik bulguları çok çeşitli spektrumlarda görülebilir. EMA kriterleri bu bulguları altı başlıkta toplamıştır (Tablo 2.5). Sepsise ait klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle bütüncül bir yaklaşım gereklidir. Ayırıcı tanıda yenidoğanlarda özellikle preterm bebeklerde sık görülen sepsis dışı durumlar gözden geçirilmelidir. Özellikle solunum sistemi bulguları olan apne, inleme, takipne, siyanoz gibi bulgular ve gastrointestinal sistem bulguları preterm bebeklerde sık görülebilecek problemlerdir (80,100). Bu nedenle tanı için bulguların birlikteliği gerekmektedir. Yenidoğanın antenatal öyküsünün iyi bilinmesi, bulgularının bütüncül değerlendirilmesi sepsis tanısı için önem arz etmektedir.

ENS laboratuvar bulguları EMA kriterlerinde 6 başlıkta toplansa da bu kriterlere dahil edilmeyen daha fazla akut faz belirteci sepsis bulgusu olarak kullanılabilir (134). En sık kullanılan parametreler EMA kriterlerine dahil edilmiş olan lökosit sayısı, immatür/total nötrofil oranı, CRP, prokalsitonin ve dahil edilmeyen serum IL-6 konsantrasyonudur (134).

CRP karaciğerden sentezlenen, etkenle karşılaştıktan 4-6 saat sonra üretilmeye başlanan, IL-6, IL-1B, TNFalfa aracılığıyla üretimi tetiklenen bir akut faz proteinidir (137). 36-48 saatte tepe seviyesine ulaşır ve yarı ömrü 19 saattir (137). Mekonyum aspirasyonu sendromu, EMR, doğum eyleminin başlaması, intrapartum antibiyotik tedavisi, antenatal steroid uygulaması, maternal ateş, intraventriküler kanama yenidoğanın serum CRP düzeylerini artırır (137,138). Sağlıklı term yenidoğanlarda 12. saatten 48. saate kadar fizyolojik CRP artışı (1 mg/L- 4 mg/L) görülebilir ve 10 mg/L düzeyinin üzerindeki değerler yüksek kabul edilebilir (139). CRP'nin etkenle karşılaştıktan sonra yükselmesi için gerekli süre 12-24 saat olduğu için erken neonatal sepsisin erken tanınmasında tek başına faydası sınırlıdır. CRP'nin erken neonatal

sepsiste spesifitesi düşüktür ve diğer laboratuvar testleri ile birlikte değerlendirilmelidir (137,138). CRP'nin bir kez değerlendirilmesi yerine seri ölçümlerle değerlendirilmesi önerilmektedir (137).

Prokalsitonin bakteriyel endotoksin maruziyetinden 2-4 saat sonra hepatosit ve monositlerden hızla salınmaya başlar, 6-8 saatte plato yapar ve 24 saat sonra normal seviyeye döner (138). Prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyona daha spesifik yanıt verdiği düşünülmektedir (138). Lee ve ark. tarafından yayımlanan bir araştırmada kan kültürü üremesi olmayan, klinik sepsis şüphesi olmayan, beyaz küre yüksekliği veya düşüklüğü olmayan, CRP yüksekliği olmayan 292 yenidoğanın prokalsitonin seviyeleri incelenmiş ve prokalsitonin seviyeleri preterm bebeklerde, term bebeklere göre daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada surfaktan uygulanan ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prokalsitonin değeri yüksek tespit edilmiştir (140).

Tam kan sayımı ENS tanısında kullanmak için oldukça zengin bir testtir ancak tek başına kullanılırsa ENS tanısına katkısı sınırlıdır (138). EMA kriterlerinde lökosit sayısı, immatür/total nötrofil oranı (İ/T) ve trombosit sayısı vardır (Tablo 2.5). Birçok parametresi ENS tanısı için kullanılabilir. Lökositoz, lökopeni, trombosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, İ/T nötrofil oranı kullanılacak parametrelerdir (138). Bu parametrelerden en önemlisi İ/T nötrofil oranı olarak kabul edilmektedir. 0,2'nin üzerindeki İ/T nötrofil oranı ENS açısından uyarıcıdır (134, 141). Bu oranın negatif prediktif değere katkısı da önemlidir. Murphy ve ark. tarafından yayımlanan bir araştırmada negatif kan kültürü ve İ/T nötrofil oranının 2 kez normal saptanması ile ENS tanısının %100 dışlanabileceği gösterilmiştir (142). ENS tanısı için çok farklı enflamasyon belirteçleri tanımlanmış ancak birçoğu klinik kullanıma henüz girmemiştir (138).

Neonatal sepsis tedavisi ampirik ve kesin tedavi olarak gruplanabilir. Tedavi kararında antenatal öykü ve fizik muayene bulguları çok önemlidir. Preterm olan ve antenatal öyküsünde risk faktörü olan bebekler ampirik tedavi ile izleme alınmalıdır (129). Tedavide ampisilin ve aminoglikozid grubu bir antibiyotik (gentamisin-amikasin) tercih edilmelidir (129). Gram negatif menenjit şüphesinde 3. veya 4. kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler tedaviye eklenebilir. Geniş spektrumlu beta laktamaz aktivitesi gösteren gram negatif mikroorganizma saptanırsa karbapenem grubu antibiyotikler tedaviye eklenmelidir (129).

2.2.5 Preterm Erken Membran Ruptürü Yönetimi

P-EMR tedavisinde ilk basamak gebeliğin sağlıklı şekilde devamı için gerekli incelemelerin yapılmasıdır. Fetal kalp atımı, amniyon sıvısının yeterliliği, enflamasyon ve enfeksiyon durumu değerlendirilmelidir (1). Fetal bulgulara anormallik, koryoamniyonit, plasenta dekolmanı doğumun hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesini gerektirir. Bu bulgular dışında doğum zamanına P-EMR'nin gerçekleştiği haftaya göre karar verilir. 34 hafta ile 37 hafta arasındaki gebeliklerde P-EMR sonrası doğumun gerçekleştirilmesi önerilir (1,143). Daha küçük haftalarda P-EMR sonrası hemen doğumun gerçekleştirilmesi ile beklenmesi arasında ENS riski açısından farklılık yoktur ancak hemen gerçekleşen doğumlarda prematürite komplikasyonları daha sık görülür (1). Bu nedenlerle 34 haftanın altında gerçekleşen P-EMR tablosunda, doğumu gerektirecek acil durum yoksa, izlem önerilir (1,144). Bu dönemde hasta hastaneye yatırılmalı; koryoamniyonit, plasenta dekolmanı, umbilikal kord kompresyonu açısından yakından izlenmelidir. Aralıklarla ultrasonografi ile incelenmeli fetal iyilik hali kontrol edilmelidir (1). Yaşayabilirlik sınırındaki gebelik haftalarında gerçekleşen P-EMR vakalarının izlemi için ortak bir görüş yoktur. Gerektiğinde fetusa girişim yapılma endikasyonu olduğunda hastanede yatırılarak izlenir. Gebe sistemik enfeksiyon bulguları açısından yakından izlenmelidir (1).

Latent periyodu uzatmak için progesteron kullanılması konusunda kanıta dayalı bilgiler yoktur. Uygulama sırasında vajinal enfeksiyon olabileceği düşüncesiyle ACOG tarafından kullanımı önerilmez (1). Tokoliz tedavisi konusunda 2 randomize kontrollü çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda tokolizin latent periyodu uzattığı ancak koryoamniyoniti arttığı gösterilmiştir. Bu latent periyot uzamasının maternal veya neonatal faydası gösterilememiştir (145-146). ACOG tarafından 34-37 hafta arasında tokoliz önerilmezken 34 hafta altındaki preterm bebeklerde antenatal steroid etkinliğinin ortaya çıkması için tokoliz kısa süre kullanılabilir görüşü belirtilmiştir (1). Antenatal steroidler neonatal mortalite, RDS, IVK ve NEK sıklığını azaltacağı için, bir hafta içinde doğum yapma ihtimali olan her gebeye antenatal steroid uygulanmalıdır (1). P-EMR tablosu gelişen gebeler doğum için riskli kabul edildiği için 37. gebelik haftasına kadar P-EMR gelişen her gebeye uygulanabilir.

P-EMR tedavisinde antibiyotik kullanımının koryoamniyoniti önlediği, neonatal enfeksiyonu azalttığı, surfaktan kullanımını ve oksijen tedavi süresini

azalttığı, gebelik süresini uzattığı, prematürite komplikasyonlarını azalttığı Cochrane veri tabanında yayımlanan çalışmalar ve meta-analiz çalışmaları ile gösterilmiştir (147,148). Tedavide kullanılacak ajanlar konusunda fikir birliği olmasa da en sık kullanılan rejim 48 saatlik intravenöz eritromisin (6 saatte 1, 250 mg) ve intravenöz ampisilin (6 saatte 1, 2 gram) tedavisi sonrasında oral amoksisilin (8 saatte 1, 250 mg) ve oral eritromisin (8 saatte 1, 333 mg) tedavisinin toplamda 7 gün süreyle verilmesi şeklindedir (1,148). Oral eritromisin verilemeyen durumlarda oral azitromisin (1 gram, tek doz) kullanılabilir (1). Oral amoksisilin tedavisi yerine intravenöz ampisilin tedavisini kullanan çok sayıda çalışma mevcuttur (148-150). Eritromisin ve azitromisin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda fark gösterilememiştir (149,150). ACOG önerileri doğrultusunda azitromisin ve ampisilin tedavi rejimi yaygın olarak kullanılmaktadır. Makrolid grubunun kullanılması önerisi Ureaplasma, Mikoplazma ve Klamidya gibi türlerin atipik bakterilerin P-EMR ile ilişkisinin gösterilmesine dayanmaktadır. Kacerovsky ve ark. yayımladığı bir araştırma makalesinde klaritromisin tedavisinin intraamniyotik enfeksiyonu ve amniyon sıvısındaki Ureaplasma suşlarının DNA'sını azalttığını göstermiştir (151). Ancak ACOG'un intraamniyotik enfeksiyon tedavi önerilerinde makrolid grubu antibiyotik tedavisi verilmesi yer almamaktadır (125). İntraamniyotik enfeksiyon tedavisinde ilk öneri ampisilin-gentamisin tedavisi, alternatif tedavileri sulbaktam-ampisilin, piperasilin-tazobaktam, sefotetan ve sefoksitindir (125). Bu alternatif tedavilerin etkinliklerini karşılaştıran sistematik meta-analiz çalışmalarda penisilin grubunun makrolid grubu ile benzer faydaları olduğu gösterilmiştir (151,152). Amoksisilin-klavulonik asit tedavisinin ise nekrotizan enterokolit riskini artırdığı saptanmıştır (152,153). İngiltere, Kanada ve ABD'nin P-EMR rehberleri incelendiğinde 3 rehberin de benzer yaklaşımlar sergilediği, İngiltere'nin P-EMR tedavisinde sadece makrolid grubu önerdiği, ABD ve Kanada rehberlerinin makrolid ve penisilin tedavisini birlikte önerdiği görülmektedir (5).

3.BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Neonatoloji Kliniği ve Ankara Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği olmak üzere iki büyük merkez dahil edilmiştir. İki farklı merkez dahil edilerek çalışmanın güvenilirliğinin artırılması, farklı antibiyotik tedavilerinin verildiği hasta sayısının artırılması ve örneklem çeşitliliğinin artırılarak araştırma sonuçlarının hekim yaklaşımı ve hasta yönetim algoritmasından etkilenmemesinin sağlanması hedeflenmiştir. Ocak 2015- Aralık 2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde annesinde P-EMR tanısı olması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenmiş yenidoğanlar ve bu yenidoğanların anneleri ile Mart 2019- Haziran 2021 arasında Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde annesinde P-EMR tanısı olması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenmiş yenidoğanlar ve bu yenidoğanların anneleri araştırmaya dahil edilmiştir.

EMR tanısı için ACOG önerileri doğrultusunda amniyon sıvısı gelişi kanıtlanmış (hekim tarafından amniyon sıvısı gelişi gözle görülen veya PAMG-1 testi pozitif saptanan) olması gerekmektedir (1). Membran rüptürünün gerçekleşmesinin üzerinden 18 saatten uzun süre geçmesi erken neonatal sepsis açısından riskli kabul edilmektedir (154). Bizim çalışmamıza ilk doz antibiyotik uygulaması ile doğumu arasında en az 24 saat olan hastalar dahil edildi. Membran rüptürü gerçekleşmesinden sonra, kabul edilen 18 saat sınırından daha uzun süre geçmesi ile antibiyotik etkinliği kıyaslamasının daha doğru yapılabileceği düşünüldü.

Ocak 2015-Aralık 2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak izlenmiş tüm yenidoğanların (eksitus ve şifa ile taburcu olan hastaların hepsi) listesi hastane bilgi işlem biriminden Etik Kurul kararı sunularak elde edilmiştir. 685 yenidoğanın hasta kabul formları, epikriz notları ve klinik izlem notları incelenmiş ve annesinde P-EMR tanısı olması nedeniyle yatırılarak izlenmiş 140 yenidoğan tespit edilmiştir. Letal veya kromozomal anomali tanısı, perinatal hipoksi ve hipoksik iskemik ensefalopati tanısı, perinatal dönemde veya yenidoğan döneminde saptanan ek hastalık/konjenital anomalisi olan ve çoğul gebelik sonrası doğum öyküsü olan 26 hasta örneklemden çıkarılmıştır. Geriye kalan 114 yenidoğanın dosya numarasından yola çıkarak, anne

adı-soyadı, anne yaşı ve doğum zamanı bilgileri ile 108 gebenin dosya numarasına ulaşılabilmektedir. Anne dosya numaraları ile hasta kabul formu ve klinik izlemleri incelenerek, USG ölçüm yöntemlerine veya son adet tarihine göre 24-34. haftalar arasında olduğu tespit edilip amniyon sıvısı gelişi şikayetiyle hastaneye başvurmuş; aktif amniyon sıvısı gelişi görülen veya PAMG-1 testi ile P-EMR tanısı kesinleşmiş, sulbaktam-ampisilin tedavisi başlanmış ve antibiyotik ile doğum arası süre en az 24 saat olan 101 hastanın bilgilerine ulaşılabilmektedir. Hastalardan üriner sistem enfeksiyonu olan (semptomatik olan veya idrar kültüründe mikroorganizma üremesi olan), amniyon sıvısı gelişi şikayetiyle verilen tedavi sonrasında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olan, perinatal girişim öyküsü olan bir hasta örneklemden çıkarılmıştır. Tüm dahil etme ve dışlama kriterleri ile değerlendirildikten sonra Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Neonatoloji Kliniğinden 100 yenidoğan ve annesi hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Ankara Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniğinde Mart 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş olan 887 yenidoğanın kabul formu, epikriz notları ve klinik izlemleri incelenmiştir. Bu sayı belirlenen tarihler arasında gerçekleşen tüm doğumları değil, P-EMR tanısı ile izlendiği bilinen hastaların ve 37 haftadan önce gerçekleşen doğumların öncelikli olarak dahil edildiği bir hasta grubunu içermektedir. 887 yenidoğanın hasta kabul formları, epikriz notları ve klinik izlem notları incelenmiş ve annesinde P-EMR tanısı olması nedeniyle yatırılarak izlenmiş 283 yenidoğan tespit edilmiştir. Letal veya kromozomal anomali tanısı, perinatal hipoksi ve hipoksik iskemik ensefalopati tanısı, perinatal dönemde veya yenidoğan döneminde saptanan ek hastalık/konjenital anomalisi olan ve çoğul gebelik sonrası doğum öyküsü olan 38 hasta örneklemden çıkarılmıştır. Geriye kalan 245 yenidoğanın dosya numarasından yola çıkarak, anne adı soyadı, anne yaşı ve doğum zamanı bilgileri ile 239 gebenin dosya numarasına ulaşılabilmektedir. Anne dosya numaraları ile hasta kabul formu ve klinik izlemleri incelenerek, USG ölçüm yöntemlerine veya son adet tarihine göre 24-34. haftalar arasında olduğu tespit edilip amniyon sıvısı gelişi şikayetiyle hastaneye başvurmuş; aktif amniyon sıvısı gelişi görülen veya PAMG-1 testi ile P-EMR tanısı kesinleşmiş, azitromisin-ampisilin tedavisi başlanmış ve antibiyotik ile doğum arası süre en az 24 saat olan 119 hasta kaydedilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonu olan (semptomatik olan veya idrar kültüründe mikroorganizma

üremesi olan), amniyon sıvısı gelişi şikayetiyle verilen tedavi sonrasında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olan, perinatal girişim öyküsü olan 11 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm dahil etme ve dışlama kriterleri ile değerlendirildikten sonra, Ankara Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniğinden 108 yenidoğan ve annesi hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Olgu rapor formunda yer alan bilgiler anne ve bebeğe ait bilgiler olarak ayrılmıştır. İki merkezde de olgu rapor formundaki bilgilere ulaşmak için hem hastane bilgi işletim sistemindeki hasta kabul formu, epikriz notları, klinik izlem notları hem de hasta dosyaları incelenmiştir.

Hastaların aldıkları tedaviler incelenmiş, sulbaktam-ampisilin tedavisinin 6 saatte 1 kez 1,5 gram verildiği görülmüştür. Azitromisin-ampisilin tedavisi ise tek doz 1 gram azitromisin sonrası 2 gram ampisilin 6 saatte 1 kez olarak verilmiştir. Tedavi süresine hastanın klinik durumuna göre hekim tarafından karar verilmiştir.

Anneye ait parametreler anne yaşı, erken membran rüptürü süresi, P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, P-EMR nedeniyle verilen antibiyotik türü, doğum öncesinde kaç gün antibiyotik tedavisi aldığı, son antibiyotik dozundan doğuma kadar ne kadar süre geçtiği, P-EMR sonrası maternal ateş, uterus hassasiyeti, fetal taşikardi varlığı, lökosit sayısı ve serum CRP düzeyleri, gebelik ilişkili olan veya olmayan hastalıkları ve kullandığı ilaçları, P-EMR tanı yöntemi, antenatal steroid uygulanma durumu olarak olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Anne yaşı annenin doğum yaptığı yaşı temsil etmektedir. Membran rüptürü ile doğum arasında geçen zaman latent periyot olarak adlandırılır. Bu süre enflamasyona maruziyetin süresini belirlemek için önemlidir. Bu nedenle P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası ve doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ayrı ayrı kaydedilmiştir. Membran rüptüründen sonra doğuma kadar geçen süre arttıkça enfeksiyon/enflamasyon riskinin artması beklenir. P-EMR tanısı ve ilk doz antibiyotik tedavisinin üzerinden 24 saatten az geçen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu şekilde antibiyotik etkinliğinin daha doğru yansıtılabileceği düşünülmüştür. Gebelerin amniyon sıvısının geldiği zaman diliminde veya sonrasında ateş, uterus hassasiyeti, maternal/fetal taşikardi gibi bulgularının olması ve tam kan sayımı incelemesinde lökosit sayısının $15.000/mm^3$ üzerinde olup olmaması ayrı bilgiler olarak olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Bu bilgilerle birlikte değerlendirilerek izole maternal ateş ve şüpheli koryoamnitit (TRIPLE I) kriterlerini

sağlama durumları da göz önünde bulundurulmuş ve tedavi etkinliği ile koryoamniyonit ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Amniyon sıvısı gelişmişliğiyle yatışı sonrasındaki (başka enfeksiyon odağı veya sebebi olmadan) en yüksek serum CRP düzeyi ve lökosit sayısı gebenin enflamasyon durumu hakkında bilgi vermesi için olgu rapor formunda yer almıştır. Başka bir enfeksiyon odağı olan hastaların araştırmaya dahil edilmemesi ile lökosit sayısı veya CRP düzeyi yüksekliğinin P-EMR tablosu ile ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. P-EMR tanısı ile başlanan antibiyotik tedavisinin kaç gün süre ile verildiği ve son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen süreler hem tanımlayıcı bilgiler olması için hem de tedavinin etkinliği ile süre arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymak için kaydedilmiştir. Ayrıca iki antibiyotik rejiminin verildiği süreleri bilmenin, grupları karşılaştırırken ve sonuçları değerlendirirken önemli olacağı düşünülmüştür. Annenin başka bir enfeksiyon odağının olması, bebeğin ve annenin enflamasyon durumunu etkileyeceği için olgu rapor formunda bu bilgiye yer verilmiştir. Gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, gebenin ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar gibi bilgiler hem tanımlayıcı istatistik olarak kullanılmak üzere hem de yenidoğanın izlemine etkileyecek olması nedeniyle incelenmiştir. P-EMR tanısı için farklı tanı yöntemleri olsa da gebenin bu araştırmaya dahil edilebilmesi için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir test olan PAMG-1 testinin pozitif olması ya da spekulum muayenesi sırasında hekim tarafından aktif amniyon sıvısı gelişiminin görülmesi gerekmektedir. Diğer tanı yöntemleri ile P-EMR tanısı konulan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Böylelikle hastaların tanısının doğruluğu hakkında şüpheye yer verilmemiştir ve bu bilgi tanımlayıcı istatistik olarak kullanılmıştır.

Antenatal dönemde erken doğum riski nedeniyle steroid uygulanıp uygulanmadığı bilgisi ise gruplar arasındaki farkı tespit etmek ve hastane yatışı sırasında gelişen akciğer ile ilişkili sorunlar hakkında doğru yorumlar yapabilmek için gereklidir. Antenatal steroid uygulaması fetal akciğer gelişimine katkı sağlar. Bu nedenle antenatal steroid uygulamasının bilinmesiyle akciğer ile ilişkili komplikasyonların P-EMR kaynaklı olup olmadığı hakkında yorum yapılması hedeflenmiştir. Vajinal/servikal kültür ve GBS taraması sadece Ankara Şehir Hastanesindeki hastalar için rutin yapılan bir işlemdir. Bu nedenle kısıtlı sayıda hasta için bu bilgiler elde edilmiştir. P-EMR tablosuna ikincil gelişen enfeksiyonların

patogenezinde suçlanan asendan yolla bulaşan mikroorganizmaların tayininin, erken neonatal sepsise sebep olup olmama durumu, sıklığı ve enflamasyon belirteçlerine etkisini yorumlamak için bu bilgi olgu rapor formunda incelenmiştir.

Yenidoğanın cinsiyeti, doğum haftası, doğum şekli, Apgar skoru (5.dakika), doğum salonunda pozitif basınçlı ventilasyon ve endotrakeal entübasyon uygulanıp uygulanmadığı, kord kanı pH ve baz fazlalığı düzeyi, doğum ağırlığı ve persentili, baş çevresi ve persentili tanımlayıcı istatistik olarak olgu rapor formuna eklenmiştir. Her iki grubun bu parametrelerle karşılaştırılması ile antenatal dönemdeki enflamasyona maruziyetinin sonuçlarının farklı parametreler üzerine etkisinin incelenmesi ve karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Doğum sonrası birinci günde alınan kan kültürü kanıtlanmış sepsis sıklığını tespit etmek için olgu rapor formuna eklenmiştir. Klinik sepsis tanısı için EMA kriterleri kullanılmıştır. EMA kriterleri altı klinik ve altı laboratuvar kategorisinden oluşmaktadır. Klinik kategoriler vücut sıcaklığı değerlendirmesini (vücut sıcaklığı 38 derece üzerinde veya 36 derece altında veya sıcaklık düzensizliği olması), ciltte ve cilt altında patolojik lezyonların değerlendirmesini (sklerem veya peteşi olması), solunum sistemi değerlendirmesini (takipne ve oksijen saturasyonu düşüklüğü, inleme, retraksiyon gibi solunum sıkıntısı bulguları olması), kardiyovasküler sistem değerlendirmesini (kalp hızının 180/dk üzerinde veya 100/dk altında olması, hipotansiyon, kapiller geri dolun zamanının üç saniyeden uzun olması, dolaşım bozukluğu olması), gastrointestinal sistem değerlendirmesini (beslenme intoleransı veya abdominal distansiyon olması) ve spesifik olmayan bulgularının değerlendirilmesini (letarji, uykuya meyil veya aktivite düşüklüğü olması) içerir.

EMA kriterlerine ait laboratuvar bulguları lökosit sayısı (lökosit sayısının $20.000/mm^3$ 'ten yüksek veya $4.000/mm^3$ 'ten düşük olması pozitif), periferik kan yaymasının mikroskopik incelemesinde İ/T nötrofil oranı (0,2 ye eşit veya üzerinde olması pozitif) trombosit sayısı ($100.000/mm^3$ altında olması pozitif), CRP (15 mg/L veya 1,5 mg/dl üzerinde olması pozitif) veya prokalsitonin (2 ng/ml üzerinde olması pozitif) düzeyi, kan glukoz düzeyi (180 mg/dl üzerinde olması pozitif), metabolik asidoz (BE:10 mEq/L üzerinde veya laktat: 2 mmol/L üzerinde olması pozitif) olmak üzere 6 kategoride rapor formuna kaydedilmiştir.

Kord kanı veya ilk 24 saatte alınan IL-6 düzeyi tanı kriterlerine yer almamasına karşın Ankara Şehir Hastanesinde rutin incelenen bir tetkik olması ve yenidoğanın enflamasyon durumu hakkında bilgi verici olması nedeniyle olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

Yenidoğan morbiditelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için RDS, NEK, PDA, IVK, BPD tanıları olgu rapor formlarına kaydedilmiştir. RDS tanısı için surfaktan tedavisi verilmiş olması, NEK tanısı için modifiye BELL kriterlerine göre evre 2-3 NEK tanısı almış olmak, PDA için deneyimli bir çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan ekokardiyografik inceleme sonucunda hemodinamik anlamlı PDA saptanmış ve/veya medikal-cerrahi olarak PDA kapatılması yapılmış olmak, IVK tanısı için deneyimli bir pediatrik radyolog tarafından yapılan kraniyal USG incelemesi sonucunda VOLPE sınıflamasına göre en az evre 1 olmak üzere IVK saptanması, bronkopulmoner displazi için de BPD tanı kriterlerini karşılamak olmak komorbiditeler açısından pozitif kabul edilme kriteri olarak belirlenmiştir. Eksitus olan hastalar ilk radyolojik incelemeden önce (ekokardiyografi, ultrasonografi) eksitus olmaları durumunda ilgili parametreler açısından değerlendirme dışı bırakılmıştır. BPD kriterleri açısından değerlendirme zamanından önce eksitus olan hastalar BPD parametresi açısından değerlendirme dışı bırakılmıştır. Eksitus zamanına kadar komorbiditesi olan hastalar pozitif kabul edilmiştir. İlk 3 günde umbilikal venöz kateterizasyon yapılması, olası geç neonatal sepsis ve beslenme bulguları arasında meydana gelecek farklılıkların sebeplerinin değerlendirilmesi amacıyla olgu rapor formuna eklenmiştir. Üçüncü günden önce veya sonra antibiyotik rejiminde değişiklik, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi eklenmesi ihtiyacı olması veya olmaması bilgisi, geç neonatal sepsis bulgularının olup olmaması ve erken neonatal sepsis bulgularının ciddiyetini belirlemek için yol gösterici bir parametre olarak kullanılmak üzere olgu rapor formuna kaydedilmiştir. İlk 3 günde endotrakeal entübasyon uygulanan hastaların toplam entübasyon süresi olgu rapor formuna kaydedilmiş olup, geç neonatal sepsis veya başka nedenlerle 3 günden sonra entübasyon uygulanan hastaların entübasyon süresi değerlendirmeye alınmamıştır. Bu şekilde erken neoanatal etkenlerin daha doğru değerlendirileceği düşünülmüştür. Non-invaziv ventilasyon uygulanma süresi ve oksijen destek süresi parametreleri de ilk üç günde solunum sistemi bulguları olan hastalar için değerlendirmeye alınmıştır. Üç günden sonra

gerçekleşen oksijen ihtiyacı ve non-invaziv solunum desteği ihtiyacının erken dönemde gelişen enflamasyondan kaynaklanmayacağı düşünülmüş ve araştırma parametlerine dahil edilmemiştir.

Hastaların yatışı süresince aldığı antibiyotikler rejim 1,2,3 ve 4 olarak gruplandırılmıştır. Rejim 1 ampisilin ve aminoglizokid antibiyotik grubunu; rejim 2, rejim 1 tedavisine ve geniş spektrumlu (vankomisin, meropenem, amikasin) antibiyotiklerden en az birinin eklendiği durumu; rejim 3, rejim 1 tedavisine metranidazol eklendiği durumu; rejim 4 ise rejim 2 tedavisine metranidazol eklendiği durumu temsil etmektedir.

3.1 İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler için sürekli verilerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, 1. ve 3. çeyrek değerleri, çeyrekler arası aralık; kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk durumunun incelenmesi için Kolmogorow-Smirnov ve Ki-Kare testinden yararlanıldı.

Normal dağılıma uyan veriler için bağımlı gruplarda t-testi ("paired samples t-test), normal dağılıma uymayan veriler için Wilcoxon test kullanıldı. Sürekli verilerin farklı iki antibiyotik grupları arasındaki farklılığın incelenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Farklı laboratuvarlarda sonuçlanan akut faz belirteçlerini standartlaştırmak için Z skorlama sistemi kullanıldı. Z skoru -1'e yakın olan değerler küçük, 1'e yakın olan değerler büyük olarak nitelendirildi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

3.2 Etik Kurul Onayı

Tez araştırması olarak planlanan bu çalışma, sulbaktam-ampisilin ve azitromisin-ampisilin tedavi rejiminin etkinliğinin prospektif olarak gösterilmesi amacıyla 2020 yılında prospektif gözlemsel araştırma olarak planlanmıştır. Bu nedenle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur (Proje No: KA-20043, Değerlendirme Tarihi

14.04.2020). Etik kurul onayı sonrasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) onayına sunulmuş ve TİTCK tarafından da uygun bulunmuştur (Proje No:20-AKD-53, Değerlendirme Tarihi 11.05.2020). COVID-19 pandemisi nedeniyle başlangıçta hedeflenen hasta sayısına ulaşılamamış ve bu nedenle aynı araştırma projesinin retrospektif yapılmasına karar verilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna önemli değişiklik başvurusu yapılmış ve retrospektif araştırma onayı alınmıştır (Karar no:2021/19-05, Değerlendirme Tarihi 20.08.2021). Aynı zamanda daha önce planlanan araştırma projesine devam edilmektedir.

4. BULGULAR

Araştırmaya P-EMR tanısıyla azitromisin-ampisilin rejimi ile tedavi edilen 108 gebe ve bu gebelerin yenidoğan bebekleri ile P-EMR tanısıyla sulbaktam-ampisilin rejimi ile tedavi edilen 100 gebe ve bu gebelerin yenidoğan bebekleri olmak üzere toplam 208 gebe ve yenidoğan dahil edildi. Sulbaktam-ampisilin tedavisi alan hastalar SAM grubu, Azitromisin-ampisilin tedavisi alan hastalar AZTAM grubu olarak tanımlandı. Olgu rapor formunda yer alan tanımlayıcı parametreler hem tüm hastalarda hem de azitromisin-ampisilin ve sulbaktam-ampisilin tedavisi alan hastalar arasında incelendi. Anne yaşı, P-EMR süresi, P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, P-EMR tedavisinin süresi, son antibiyotik dozu ile doğum arasında geçen süre, gebe lökosit sayısı, APGAR skoru, doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum haftası, kord kanı interlekin-6 (IL-6), yenidoğan lökosit sayısı, immatür/total nötrofil sayısı, yenidoğan prokalsitonin ve CRP düzeyi, mutlak nötrofil sayısı, toplam entübasyon süresi, oksijen desteği süresi ve yatış süresi sayısal değişkenler olup bu parametrelerinin normal dağılım göstermeyen parametreler olduğu tespit edildi. Bu sayısal değişkenlerden anne yaşı, P-EMR süresi, P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, P-EMR tedavi süresi, son antibiyotik dozu ile doğum arasında geçen süre, gebe lökosit sayısı, doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum haftası, yenidoğan lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, toplam entübasyon süresi, oksijen desteği süresi ve yatış süresi parametrelerine araştırmaya dahil edilen tüm hastalarda (n=208) ulaşıldı.

Tüm hastaların (n=208) verileri incelendiğinde, anne yaşının ortanca değeri 29, P-EMR süresinin ortanca değeri 5, P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftasının ortanca değeri 29 hafta 6 gün, P-EMR tedavi süresinin ortanca değeri 5 gün, son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen sürenin ortanca değeri 0 gün olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Araştırmaya dahil edilen tüm gebelerin tanımlayıcı istatistikleri

Ölçütler	Ortanca Değer (n=208)	Minimum-Maksimum Değer (n=208)	1.çeyrek-3. çeyrek (n=208)
Anne yaşı, yıl	29	18-49	25,25-34,00
Latent periyot, gün	5	1-70 gün	3,00-14,75
P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, gün	209	168-241	190-230
P-EMR tedavisi süresi, gün	5	1-14	3-8
Son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen süre, gün	0	0-62	0-6,75

Anne yaşı, latent periyot, P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, P-EMR tedavisi süresi ve son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen süre gibi parametrelerin her biri gruplar arasında karşılaştırılarak incelendi (Tablo 4.2). SAM grubunda doğum P-EMR tedavisi süresi, latent periyot ve P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası parametreleri AZTAM grubundan yüksek görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tablo 4.2 Grupların tanımlayıcı istatistikleri

Ölçütler	Ortanca Değer		Minimum-Maksimum Değer		p değeri
	SAM (n=100)	AZTAM (n=108)	SAM (n=100)	AZTAM (n=108)	
Anne yaşı, yıl	30	29	19-49	18-41	p=0,78
Latent periyot, gün	7	4	1-70	1-66	p=0,007
P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftası, gün	216,5	207	168-237	168-241	p=0,031
P-EMR tedavisi süresi, gün	7	4	1-14	1-14	p=0,001
Son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen süre, gün	0	0	0-62	0-59	p=0,47

Tüm gebelerin (n=208) özgeçmişini incelendiğinde gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olan 18 kişi, tip 1 diyabetes mellitus öyküsü olan iki kişi, tip 2 diyabetes mellitus öyküsü olan bir kişi, gestasyonel hipertansiyon öyküsü olan 11 kişi, kronik hipertansiyon öyküsü olan iki kişi olduğu görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Gebelerde diyabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı

Diyabetes mellitus ve hipertansiyon dışında ek hastalığı olan 28 kişi tespit edildi. Bir hastada hiperlipidemi, bir hastada sistemik lupus eritematosus, bir hastada romatoid artrit, iki hastada hipertiroidi, yedi hastada hipotiroidi, iki hastada pulmoner tromboemboli, dokuz hastada trombofiliye yatkınlık, iki hastada geçirilmiş tüberküloz, bir hastada astım, bir hastada ailevi akdeniz ateşi, bir hastada epilepsi öyküsü olduğu görüldü. bir hastada gestasyonel diyabet ve hipotiroidi birlikteliği olduğu saptandı. Hastaların gebelik ile ilişkili olan ve olmayan hastalıkları Tablo 4.3'te gösterildi.

Ek hastalığı olan hastalardan 4 hasta insülin, 1 hasta plaquenil, 2 hasta propiltiourasil, 7 hasta levotiroksin sodyum, 11 hasta enoksaparin sodyum, 2 hasta metildopa, 1 hasta inhale salbutamol, 1 hasta kolşisin, 1 hasta karbamazepin kullandığı tespit edildi. Gebelerin kullandığı tedavilerin gruplara göre sıklık dağılımı Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.3 Gebelerin hastalıklarının gruplar arasındaki dağılımı

Hastalık	SAM n, (%)	AZTAM n, (%)	Toplam n, (%)
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	8 (%8)	10 (%9,2)	18 (%8,6)
Tip 1 Diyabetes Mellitus	1 (%1)	1 (%0,92)	2 (%0,96)
Tip 2 Diyabetes Mellitus	1 (%1)		1 (%0,48)
Gestasyonel Hipertansiyon	7 (%7)	4 (%3,7)	11 (%5,3)
Kronik Hipertansiyon	1 (%1)	1 (%0,92)	2 (%0,96)
Hiperlipidemi	1 (%1)	-	1 (%0,48)
Sistemik Lupus Eritematosus	1 (%1)	-	1 (%0,48)
Hipotiroidi	2 (%2)	5 (%4,6)	7 (%0,33)
Hipertiroidi	1 (%1)	1 (%0,92)	2 (%0,96)
Pulmoner Tromboemboli	1 (%1)	1 (%0,92)	2 (%0,96)
Trombofili	3 (%3)	6 (%5,5)	9 (%4,3)
Geçirilmiş Tüberküloz	-	2 (%1,8)	2 (%0,96)
Epilepsi	-	1 (%0,92)	1 (%0,48)
Astım	-	1 (%0,92)	1 (%0,48)
Ailevi Akdeniz Ateşi	-	1 (%0,92)	1 (%0,48)
Romatoid Artrit	1 (%1)	-	1 (%0,48)
Hastalığı olmayanlar	72 (%72)	74 (%68,5)	146 (%70)
Toplam	100 (%100)	108 (%100)	208 (100)

Tablo 4.4 Gebelerin kullandığı ilaçların dağılımı

Hastalık	SAM n	AZTAM n	Toplam n
İnsülin	3	1	4
Plaquenil	1	0	1
Propiltiourasil	1	1	2
Levotiroksin Sodyum	2	5	7
Enoksaparin Sodyum	4	7	11
Metildopa	0	2	2
Salbutamol	0	1	1
Kolşisin	0	1	1
Karbamazepin	0	1	1
Toplam	11	19	30

Araştırmaya dahil edilen gebelerden 5'inin serum CRP düzeyi bilgisine ulaşılamadı. Tüm gebelerin serum CRP düzeyi (n=203) ve lökosit sayısı (n=208) Tablo 5'te verildi. Gebelerin serum CRP düzeyleri farklı hastanelerdeki laboratuvarlarda incelendiği ve farklı kit kullanıldığı için CRP düzeyi için tüm örneklemin (n=203) istatistik incelemesi yapılamadı. SAM ve AZTAM grubuna ait serum CRP düzeylerinin Z skorları karşılaştırıldı. 2 grup arasında serum CRP düzeyi değerleri açısından fark saptanmadı (p=0,1). AZTAM grubunun lökosit sayısının ortanca değerinin, SAM grubundan yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.5) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,001).

Amniyon sıvısı gelişi ile başvuran hastaların 28'inde (%13,4) aktif amniyon sıvısı gelişi görüldü. SAM grubunda 15 hastada (%15), AZTAM grubunda 13 hastada (%12) aktif amniyon sıvısı gelişi saptanırken, SAM grubunda 85 (%85), AZTAM grubunda 95 (%87,9) hastada PAMG-1 testi pozitif saptandı (Tablo 4.6). Tüm gebeler arasında (n=208), antenatal steroid (betametazon) uygulanan hasta sayısı 190 (%91,3), steroid uygulanmayan hasta sayısı 18 (%8,7) olarak tespit edildi. SAM grubunda 89 hastaya (%89), AZTAM grubunda 101 hastaya (%93,5) antenatal steroid uygulaması yapıldığı görüldü (Tablo 4.6). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit

edilemedi ($p>0,05$). Tüm gebelerin koryoamniyonit açısından yapılan değerlendirmesinde tüm hastaların 14'ünde (%6,7), SAM grubundaki hastaların 5 'inde (%5), AZTAM grubundaki hastaların 9'unda (%8,3) koryoamniyonit tespit edildi. Gruplar arasında koryoamniyonit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

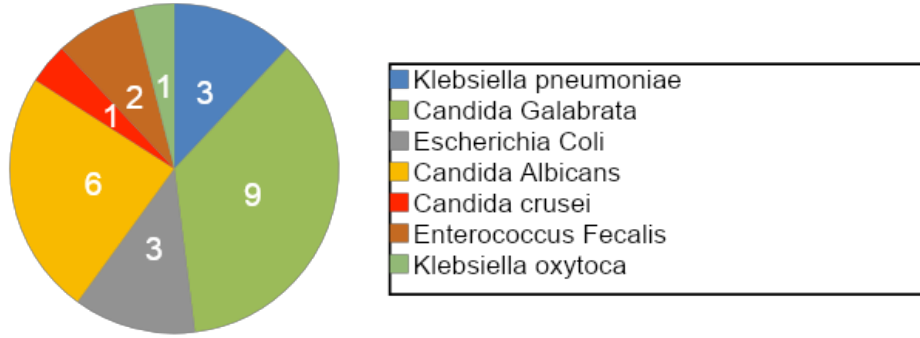
Tablo 4.5 Gebelerin akut faz belirteçleri

Ölçütler	Ortanca Değer		Minimum-Maksimum Değer		p değeri
	SAM (n)	AZTAM	SAM (n)	AZTAM (n)	
CRP	0,89 mg/dl (98)	5,7 g/dl (105)	0,1-27,1 (98)	0,1-41 (105)	-
CRP değerinin Z skoru	-0,29 (98)	-0,31 (105)	-0,46- (5,37) (98)	-0,91- (3,41) (105)	p=0,1
Lökosit sayısı	10.800/mm ³ (100)	12.790/mm ³ (108)	1.500-29.700 (100)	4.700-29.000 (108)	p=0,001

Tablo 4.6 P-EMR tanı yöntemi, koryoamniyonit varlığı ve antenatal steroid uygulamasının gruplara göre dağılımı

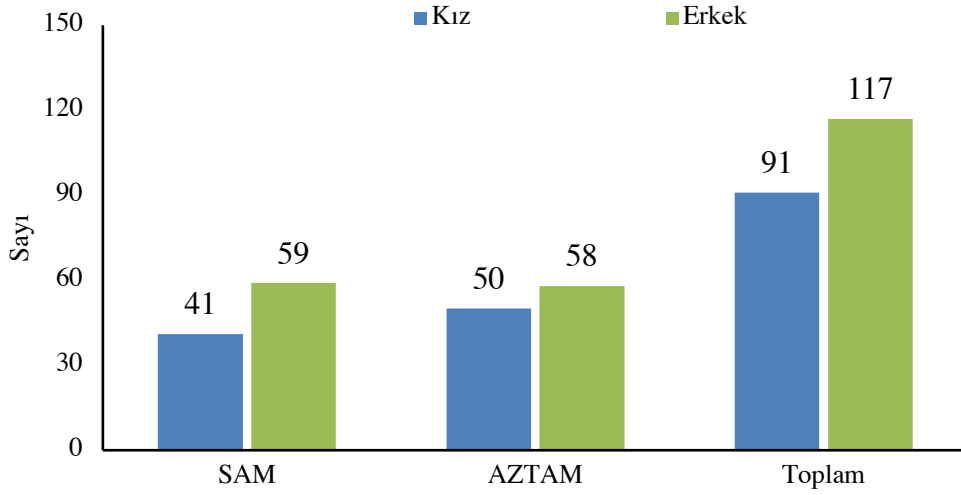
	SAM n (%)	AZTAM n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Tanı yöntemi				
PAMG-1	85 (%85)	95 (%87,9)	180 (%72,9)	p>0,05
Amniyon sıvısı gelişi	15 (%15)	13 (%12,1)	28 (%27,1)	
Koryoamniyonit				
Var	5 (%5)	9 (%8,3)	14 (%6,7)	p>0,05
Yok	95 (%95)	99 (%91,7)	194 (%93,3)	
Betametazon				
Var	89 (%89)	101 (%93,5)	190 (%91,4)	p>0,05
Yok	11 (%11)	7 (%6,5)	18 (%8,6)	

Ankara Şehir Hastanesinde servikal akıntı kültürü rutin inceleme olduğu için sadece AZTAM grubundaki hastalar için bu parametre değerlendirilebildi. SAM grubundaki hastalardan servikal kültürü incelemesi yapılan hasta yoktu. AZTAM grubunda servikal akıntı kültürü incelemesi yapılan 87 hastanın 62'sinde üreme tespit edilmedi. Servikal akıntı kültürü incelemesinde üreme saptanan 25 hastadaki (%28) etkenler; *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Candida galabrata* (n=9), *Escherichia coli* (n=3), *Candida albicans* (n=6), *Candida crusei* (n=1), *Enterococcus fecalis* (n=2), *Klebsiella oxytoca* (n=1) olarak görüldü (Şekil 4.2). Grup B streptokok taraması da servikal akıntı kültürü incelemesinde olduğu gibi, sadece 2. grup hastalarda yapılmıştı. Grup B streptokok taraması yapılan 88 hastadan, 3'ünde (%3,75) üreme tespit edildi ve bu 3 hastanın da Grup B streptokok taşıyıcılığı için tedavi edildiği epikriz notlarında görüldü.



Şekil 4.2 Servikal akıntı kültürü incelemesinde saptanan mikroorganizmaların dağılımı

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların (n=208) cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, 5.dakika Apgar skoru, doğum salonunda resüsitasyon öyküsü, doğum ağırlığı ve persentil yüzdesi, baş çevresi ve persentil yüzdesi bilgilerine ulaşıldı. Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların (n=208) cinsiyet dağılımı 117 erkek (%56), 91 kız (%44) olarak tespit edildi. SAM grubunda 59 erkek (%59), 41 kız (%41), AZTAM grubunda 58 erkek (%53), 50 (%47) kız mevcuttu. (Şekil 4.3). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı yoktu (p>0,05).



Şekil 4.3 Yenidoğanların cinsiyetlerinin dağılımı

Tüm doğumların (n=208), 39'u (%18,8) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile, 169'u C/S (%81,2) ile gerçekleştirilmişti. SAM grubunda 18 yenidoğan (%18) NSVY ile 82 yenidoğan (%82) C/S ile doğmuşken, AZTAM grubunda 21 yenidoğan (%19,4) NSVY ile 87 yenidoğan (%80,6) C/S ile doğmuştu (Tablo 4.7). Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7 Doğum şeklinin gruplara göre dağılımı

Ölçütler	SAM n, (%)	AZTAM n, (%)	p değeri
Normal Spontan Vajinal Yol	18 (%18)	21 (%19,4)	$p>0,05$
C/S	82 (%82)	87 (%80,6)	$p>0,05$

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların (n=208) doğum haftası ortalama değeri 221,5 gün (31 hafta 5 gün), baş çevresi ortanca değeri 30 cm olarak saptandı. SAM grubundaki yenidoğanların (n=100) doğum haftası ortanca değeri 234 gün (33 hafta 3 gün), AZTAM grubundaki yenidoğanların (n=108) doğum haftası 214 gün (30 hafta 4 gün) olarak görüldü. SAM grubunun doğum haftası, AZTAM grubuna göre yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Doğum ağırlığı parametresinin normal dağılım gösterdiği görüldü. SAM grubunun (n=100) doğum

ağırlığı ortalaması 1.868 gram (SS:586), AZTAM grubunun (n=108) doğum ağırlığı ortalaması 1.618 gram (SS:584) olarak saptandı. SAM grubunun doğum ağırlığı, AZTAM grubuna göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). SAM grubunun (n=100) baş çevresi ortanca değeri 31 cm, AZTAM grubunun (n=108) baş çevresi ortanca değeri 29 cm olarak tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Yenidoğanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Ölçütler	SAM n=100 Ortalama-SS Ortanca (min-maks)	AZTAM n=108 Ortalama-SS Ortanca (min-maks)	p değeri
Doğum ağırlığı, gram	1.868-586 1950 (500-3.300)	1.618-584 1.555 (500-3.180)	p=0,002
Doğum haftası, gün	225-20 234 (177-265)	214-23 214 (170-281)	p=0,002
Apgar Skoru	8,6-1,9 9 (1-10)	7,56-1,7 8 (1-10)	p=0,001
Baş çevresi, cm	30,24-3,13 31 (21-36)	28,96-3,45 29 (19-35)	p=0,004

Tüm yenidoğanların doğum ağırlığı persentilleri değerlendirildiğinde, 12 yenidoğan SGA (%5,8) 190 yenidoğan (%91,3), 6 yenidoğan LGA (%2,9) olarak saptandı. Gruplara göre persentil dağılımları tabloda verildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.9 Yenidoğanların persentil dağılımı

Ölçütler	SAM n, (%)	AZTAM n, (%)	p değeri
SGA	6 (%6)	6 (%5,6)	p>0,05
AGA	93 (%93)	97 (%89,8)	
LGA	1 (%1)	5 (%4,6)	
Toplam	100 (%100)	108 (%100)	

Baş çevresinin tüm yenidoğanlarda ve gruplar arasındaki persentillerinin dağılımı Tablo 4.10’da özetlendi. Gruplar arasında baş çevresi persentilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Baş çevresi persentillerinin karşılaştırılması

Ölçütler	SAM n, (%)	AZTAM n, (%)	p değeri
<3 persentil	2 (%2)	3 (%2,8)	p>0,05
3-10 persentil	10 (%10)	12 (%11,1)	
10-50 persentil	41 (%41)	38 (%35,1)	
50-90 persentil	40 (%40)	44 (%40,7)	
90-97 persentil	5 (%5)	7 (%6,5)	
>97 persentil	2 (%2)	4 (%3,8)	
Toplam	100 (%100)	108 (%108)	

Kord kanı pH ve baz fazlalığı incelemesi sonuçlarına tüm hastalarda ulaşamadı. Sonuçlara ulaşılan hastaların (n=184) kord kanı pH değeri normal dağılım, BE düzeyi asimetrik dağılım gösterdi. Kord kanı değerlerine ulaşılan tüm hastaların (n=184) kord kanı pH değeri ortalaması 7,29 (min-max:7,05-7,49; SS:0,082), kord kan BE düzeyi ortanca değeri -3,1 [min-max: -13,5- (4,1)] saptandı (Tablo 4.11). AZTAM grubunun pH’sının, SAM grubundan daha asidik, AZTAM grubunun baz fazlalığının SAM grubundan daha negatif olduğu tespit edildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.11 Kord kanı ve baz fazlalığı değerlerinin dağılımı

Ölçütler	SAM n=83	AZTAM n=101	p değeri
	Ortalama-SS Ortanca [min-maks]	Ortalama-SS Ortanca [min-maks]	
Kord kanı pH	7,29- 0,08 7,32 (7,05-7,46)	7,27-0,08 7,28 (7,05-7,49)	p=0,003
Baz açığı	-2,17- 3,02 -1,6 [-10,3- (2,90)]	-4,91-3,5 -5,2 [-13,5- (4)]	p<0,001

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanlar (n=208) doğum salonunda pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), endotrakeal entübasyon (ETE) ve kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanması açısından incelendi. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hasta grubu, endotrakeal entübasyon uygulanan hasta grubuna; endotrakeal entübasyon uygulanan hastalar pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hasta grubuna dahil edilmedi. Toplam 65 hastaya PBV, ETE ve KPR uygulamalarından birinin yapıldığı saptandı. AZTAM grubundaki resüsitasyon uygulanan hasta sayısı, SAM grubundan yüksek bulundu (Tablo 4.12) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,019).

Tablo 4.12 Resüsitasyon uygulamalarının gruplara göre dağılımı

Ölçütler	SAM n, (%)*	AZTAM n, (%)*	p değeri
Resüsitasyon uygulananlar	23 (%24)	41 (%38)	p=0,019
PBV	13 (%13)	28 (%26)	p>0,05
ETE	10 (%10)	11 (%10,2)	p>0,05
KPR	1 (%1)	2 (%1,8)	p>0,05
Resüsitasyon uygulanmayanlar	76 (%76)	67 (%62)	p=0,019

Kord kanı IL-6 düzeyi sonucuna sadece AZTAM grubundaki 71 hastada ve SAM grubundaki 1 hastada ulaşıldı. AZTAM grubundaki hastaların (n=71) kord kanı IL-6 düzeyi ortanca değeri 30 pg/ml (min-max:3,1-1000) olarak saptandı. SAM grubundaki 1 hastanın kord kanı IL-6 düzeyi 247,25 pg/ml idi.

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların (n=208) lökosit sayısı bilgisine ulaşıldı. Tüm yenidoğanların (n=208) lökosit sayısı ortanca değeri 9.800/mm³ (min-max: 2.860-39.460) olarak bulundu. SAM grubundaki yenidoğanların (n=100) lökosit sayısı ortanca değeri 10.900/mm³ (min-max: 3.900-34.200), AZTAM grubundaki yenidoğanların (n=108) lökosit sayısı ortanca değeri 9.235/mm³ (min-max: 2.860-39.460) olarak tespit edildi. SAM grubundaki yenidoğanların lökosit sayısının AZTAM grubundan yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.13) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,042).

SAM grubundaki yenidoğanların 97'sinin, AZTAM grubundaki hastaların 103'ünün serum CRP düzeyi bilgisine ulaşıldı. SAM grubunda CRP düzeyi bilgisine ulaşılabilen yenidoğanların (n=97) serum CRP düzeyi ortanca değeri 0,13 mg/dl (min-max: 0-3,16), AZTAM grubundaki yenidoğanların (n=103) serum CRP düzeyi ortanca değeri 3,1 mg/L (min-max: 0,1-91) olarak saptandı. Serum CRP düzeyi birimleri 2 grupta farklı olduğu için tüm hastaların CRP düzeyine ilişkin istatistiksel analiz yapılmadı. SAM grubunun laboratuvar incelemeleri UNICEL DXI 800 cihazında Beckman Coulter® kiti ile, AZTAM grubunun laboratuvar incelemeleri Siemens Atellica IM® 1600 cihazında B.R.A.H.M.S kiti ile yapıldığı için iki grubun serum CRP düzeylerinin Z skorları karşılaştırıldı. AZTAM grubunun CRP düzeylerine ilişkin Z skoru ortanca değeri -0,09 [min-max: -0,42- (9,13)], SAM grubunun Z skoru ortanca değeri -0,34 [min-max: -0,61- (5,48)] olarak sonuçlandı. SAM grubunun CRP düzeyleri daha düşük olarak değerlendirildi (Tablo 4.13) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Serum prokalsitonin düzeyi birimi her iki grupta da aynı olduğu için serum prokalsitonin düzeyi bilinen hastaların istatistiksel analizi yapıldı. Serum prokalsitonin düzeyi bilinen hastaların (n=187) serum prokalsitonin düzeyi ortanca değeri 0,29 ng/ml (min-max: 0,01-49,33) olarak bulundu. SAM grubundaki serum prokalsiyonin düzeyi bilinen 92 hastanın serum prokalsitonin düzeyi ortanca değeri 0,21 ng/ml (min-max: 0,01-11,52), AZTAM grubundaki serum prokalsitonin düzeyi bilinen 95 hastanın serum prokalsitonin düzeyi ortanca değeri 1,23 ng/ml (min-max: 0,05-49,33) olarak saptandı (Tablo 4.13). AZTAM grubunun serum prokalsitonin düzeyinin, SAM grubundan yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$). Serum prokalsitonin düzeyi incelemesi farklı hastanelere ait laboratuvarlarda, farklı kitlerle yapıldığı için birimleri aynı olsa da kitlerin hassasiyetlerinin farklı olduğu düşünülerek iki grubun serum prokalsitonin düzeylerinin Z skorları da karşılaştırıldı. AZTAM grubunun serum prokalsitonin düzeylerine ilişkin Z skoru ortanca değeri -0,41 [min-max: -0,54-(4,85)], SAM grubunun Z skoru ortanca değeri -0,34 [min-max: -0,46-(6,47)] olarak hesaplandı. AZTAM grubunun Z skoru, SAM grubunun Z skorundan düşük saptandı (Tablo 4.13). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,004$).

Mutlak nötrofil sayısı için yapılan incelemede tüm yenidoğanların (208) ortalanca değeri $3.780/\text{mm}^3$ (min-max: 500-28.890), SAM grubunun (n=108) ortalanca değeri $4.250/\text{mm}^3$ (min-max:700-23.800), AZTAM grubunun ortalanca değeri $3.300/\text{mm}^3$ (min-max: 500-28.890) olarak görüldü. SAM grubunun mutlak nötrofil sayısı, AZTAM grubunun mutlak nötrofil sayısından yüksek bulundu (Tablo 4.13) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,043$).

Tablo 4.13 Yenidoğanların akut faz belirteçlerinin karşılaştırılması

Ölçütler	SAM		AZTAM		p değeri
	Ortanca [min-max] (n)	1-3. çeyrek [CAA] (n)	Ortanca [min-max] (n)	1-3. çeyrek [CAA] (n)	
CRP düzeyi	0,14 mg/dl [0-3,16] (97)	0,1-0,23 mg/dl [0,14] (97)	3,1 mg/L [0,1-91] (102)	0,7-3,1 mg/L [2,4] (102)	-
CRP düzeyi Z skoru	-0,35 [-0,43- (5,44)] (97)	-0,42- (-0,17) [0,25] (97)	-0,098 [-0,41- (9,04)] (102)	-0,34- (-0,97) [0,24] (102)	$p<0,001$
Prokalsitonin düzeyi	0,21 ng/ml [0,01- 11,52] (92)	0,11-0,30 ng/ml [0,19] (92)	1,23 ng/ml [0,05-49,33] (95)	0,7-3,1 ng/ml [3,88] (95)	$p<0,001$
Prokalsitonin düzeyi Z skoru	-0,18 [-0,33- (8,6)] (92)	-0,26- (-0,11) [0,14] (92)	-0,41 [-0,54- (4,85)] (95)	-0,52- (-0,97) [0,42] (95)	$p<0,001$
Lökosit sayısı	$10.800/\text{mm}^3$ [1.500-29.700] (100)	$8.200-15.875/\text{mm}^3$ [7.675] (100)	$9.235/\text{mm}^3$ [2.860-39.460] (108)	$6.917-13.500/\text{mm}^3$ [6.583] (108)	$p=0,042$
Mutlak nötrofil Sayısı	$4.250/\text{mm}^3$ [700-23.800] (100)	$2.625-7.750/\text{mm}^3$ [5.125] (100)	$3.300/\text{mm}^3$ [500-28.890] (108)	$1.867-6.222$ [4.355] (108)	$p=0,043$

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanlardan (n=208) doğum sonrası alınan kan kültürü incelemesinde üreme olan 4 hasta saptandı. SAM grubunda (n=100) 3 hasta, AZTAM grubunda (n=108) 1 hasta mevcuttu. Kan kültüründe üreme olması yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). SAM grubunda *Rothia dentocariosa* (n=1), *metisilin dirençli Staphylococcus epidermidis* (n=1) ve *Streptococcus sanguinis* (n=1), AZTAM grubunda *metisilin dirençli Staphylococcus epidermidis* (n=1) üremesi saptanmıştır.

Kan kültüründe üreme olan yenidoğanların hepsi EMA kriterlerine göre kanıtlanmış sepsis olarak değerlendirildi.

Tüm yenidoğanlar (n=208) EMA kriterleri kapsamında yer alan bulgular açısından incelendi. Bu bulgular ve değerlendirme kriterleri gereç ve yöntem bölümünde detaylandırılmıştı. 6 klinik kriter ayrı ayrı incelendiğinde, yalnızca solunum sistemi bulguları açısından gruplar arasında fark görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Diğer beş kategoride gruplar arasında fark saptanmadı. Yenidoğanların sepsis klinik bulgularına sahip olup olmama durumu Tablo 4.14’de özetlendi.

Tablo 4.14 Yenidoğanların klinik sepsis bulgularının incelenmesi

Ölçütler	SAM (n=100)		AZTAM (n=108)		p değeri
	Bulgu var n (%)	Bulgu yok n (%)	Bulgu var n (%)	Bulgu yok n (%)	
Vücut sıcaklığı >38,5°C veya <36°C veya ısı düzensizliği	2 (%2)	98 (%98)	3 (%2,8)	105 (%97,2)	p=0,71
Kardiyovasküler sistem Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği, hipotansiyon, idrar <1 ml/kg/saat, bozulmuş periferik perfüzyon	12 (%12)	88 (%88)	18 (%16,7)	90 (%83,3)	p=0,33
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi, sklerem	14 (%14)	86 (%86)	14 (%13)	94 (%87)	p=0,82
Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı	53 (%53)	47 (%47)	83 (%76,9)	25 (%23,1)	p<0,001
Gastrointestinal: Beslenme intoleransı, emme azalma, abdominal distansiyon	18 (%18)	82 (%82)	14 (%13)	94 (%87)	p=0,31
Non-spesifik: İrritabilite, letarji, hipotonisite	7 (%7)	93 (%93)	4 (%3,7)	104 (%96,3)	p=0,28

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların (n=208) laboratuvar bulguları EMA kriterleri açısından incelendi. Laboratuvar kriterleri gereç ve yöntem bölümünde detaylandırılmıştı. İmmatur/total nötrofil oranı bilgisine SAM grubundaki 97 hastada ulaşıldı. İ/T nötrofil oranı ortanca değeri 0,15 (min-max: 0,01-0,60) olarak bulundu.

İ/T oranı 0,2'nin üzerinde olan hasta sayısı 30 (%30,9) olarak tespit edildi. AZTAM grubunda İ/T oranına ait veri olmadığı için, geriye kalan 5 laboratuvar ölçütünün karşılaştırılmalı istatistiksel analizi yapıldı. Laboratuvar bulgularından sadece akut faz belirteçleri pozitifliği kriteri, AZTAM grubunda, SAM grubuna göre yüksek bulundu (Tablo 4.15). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,02$).

Tablo 4.15 Yenidoğanların laboratuvar bulgularının incelenmesi

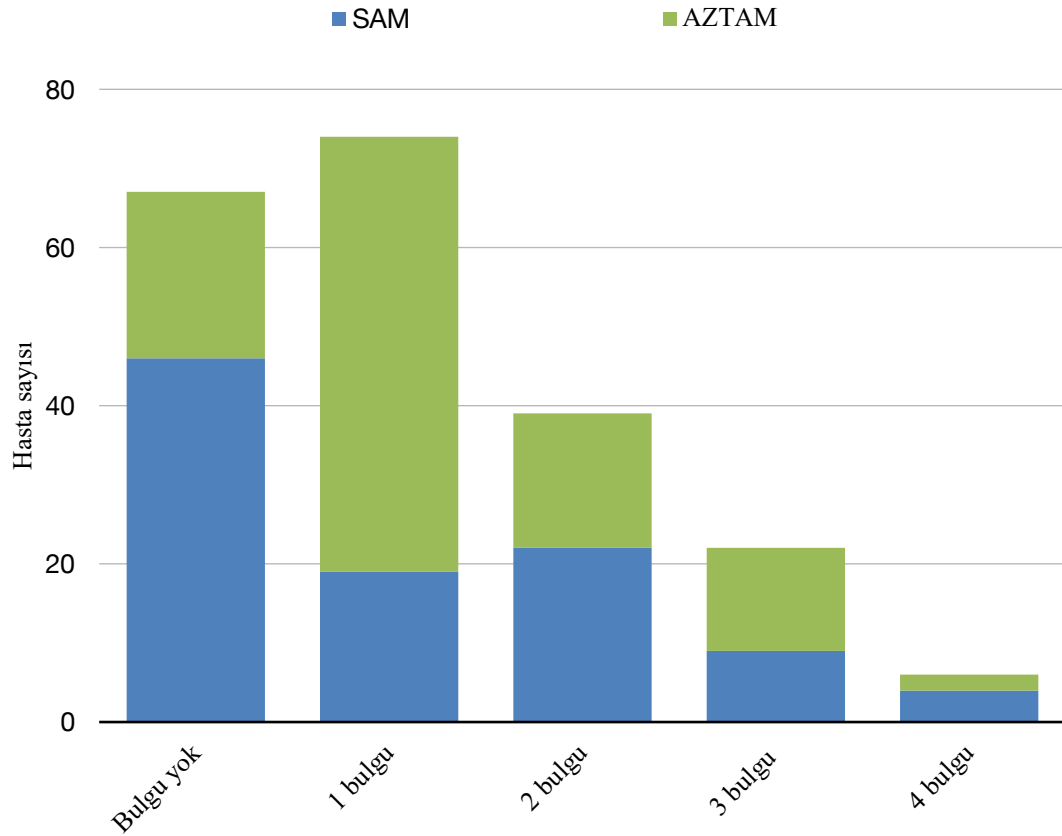
Ölçütler	SAM (n=100)		AZTAM (n=108)		p değeri
	Bulgu var n (%)	Bulgu yok n (%)	Bulgu var n (%)	Bulgu yok n (%)	
Lökosit sayısı <4.000/mm ³ veya >20.000/mm ³	14 (%14)	86 (%86)	16 (%14,8)	92 (%85,2)	p=0,86
Trombosit sayısı <100.000/mm ³	4 (%4)	96 (%96)	3 (%2,8)	105 (%97,2)	p=0,62
Akut faz belirteçleri CRP>15 mg/L (1,5 mg/dl) veya prokalsitonin >2 ng/ml	15 (%15)	85 (%85)	36 (%33,3)	72 (%66,7)	p=0,02*
Hiperglisemi veya hipoglisemi (>180 mg/dl veya <45 mg/dl)	14 (%14)	86 (%86)	12 (%11,1)	96 (%88,9)	p=0,35
Metabolik asidoz BE>10 mEq/L veya laktat >2mmol/L	10 (%10)	90 (%90)	16 (%14,8)	92 (%85,2)	p=0,29

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanların klinik ve laboratuvar bulguları EMA kriterlerine göre değerlendirildi. Tüm yenidoğanlarda (n=208) yapılan değerlendirmede 35 hastanın (%16,8) klinik sepsis tanı kriterlerini sağladığı görüldü. SAM grubunda 16 hasta (%16), AZTAM grubunda 19 hasta (%17,6) hasta klinik sepsis olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.16). Gruplar arasında sepsis açısından fark görülmedi ($p=0,75$).

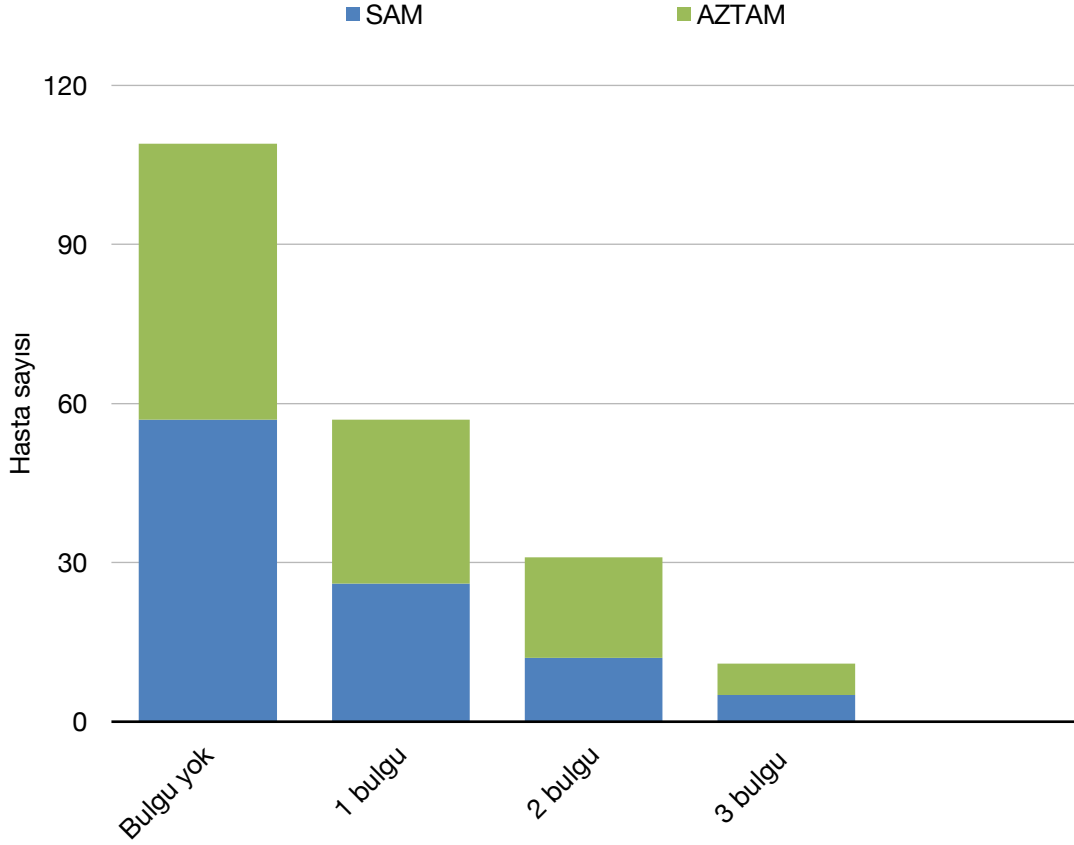
Tablo 4.16 Yenidoğanların EMA kriterlerine göre sepsis değerlendirilmesi

	SAM n (%)	AZTAM n (%)	p değeri
Klinik sepsis			
Var	16 (%16)	19 (%17,6)	p=0,75
Yok	84 (%84)	89 (%82,4)	

Klinik sepsis bulgularının birlikte görülme sıklığı incelendi. Gruplar semptom birlikteliği sayısına göre karşılaştırıldı (Şekil 4.4). Herhangi 2 semptomu veya daha fazla semptomu birarada gösterme açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

**Şekil 4.4** Klinik sepsis bulgularının birlikte görülme sıklığı

Laboratuvar bulgularının birlikte görülme sıklığı incelendi (Şekil 4.5). Gruplar laboratuvar bulgusu birlikteliği sayısına göre karşılaştırıldı. Herhangi 2 veya daha fazla laboratuvar bulgusu pozitifliği gösterme açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.5 Sepsis laboratuvar bulgularının birlikte görülme sıklığı

Yenidoğanlar ilk üç günde entübasyon öyküsü, antibiyotik rejiminin değiştirilmesi öyküsü, 3.günden sonra kan kültüründe üreme tespit edilmesi ve ilk üç günde umbilikal venöz kateter takılma öyküsü açısından karşılaştırıldı. Dört ölçüt için de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Yenidoğanlar hastane izlemi sonrasında taburculuk ve eksitus açısından karşılaştırıldı, AZTAM grubunun eksitus oranı (%21,4), SAM grubunun eksitus oranından (%8) yüksekti (Tablo 4.17) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,017$). Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanlar kullanılan antibiyotik rejimlerine göre karşılaştırıldı. Rejim içerikleri yöntem ve gereç bölümünde açıklanmıştı. Rejim 1, rejim, rejim 3 ve rejim 4 olarak sınıflandırılan antibiyotik rejimleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.17 Yenidoğanların yoğun bakım izlemi ve taburculuk ile ilgili ölçütlerinin değerlendirilmesi

Ölçütler	SAM n (%)	AZTAM n (%)	p değeri
Entübasyon			
İlk 3 günde var	19 (%19)	28 (%26)	p=0,23
İlk 3 günde yok	81 (%81)	80 (%74)	
Umbilikal venöz kateter			
İlk 3 günde var	54 (%54)	59 (%55)	p=0,92
İlk 3 günde yok	46 (%46)	49 (%45)	
Antibiyotik rejim değişikliği			
İlk 3 günde var	5 (%5)	7 (%6)	p=0,73
İlk 3 günden sonra var	27 (%27)	33 (%31)	
Yatış süresince yok	68 (%68)	68 (%63)	
3.günden sonra alınan kan kültüründe üreme			
Üreme yok	18 (%18)	14 (%13)	p=0,092
Üreme var	12 (%12)	25 (%23)	
Alınmamış	70 (%70)	69 (%64)	
Hastaneden çıkış			
Taburcu	92 (%92)	87 (%80,6)	p=0,017*
Eksitus	8 (%8)	21 (%19,4)	
Kullanılan antibiyotik			
Rejim 1*	66 (%66)	65 (%60,3)	p=0,053
Rejim 2**	26 (%26)	37 (%34,2)	
Rejim 3***	5 (%5)	1 (%0,9)	
Rejim 4****	3 (%3)	5 (%4,6)	

*Ampisilin-aminoglikozit grubundan herhangi bir antibiyotik, **Rejim 1 tedavisine ek glikopeptit ve/veya karbapenem grubundan herhangi bir antibiyotik, ***Rejim 1 tedavisine ek metranidazol, **** Rejim 2 tedavisine ek metranidazol

Yenidoğanların entübasyon süresi, non-invaziv ventilasyon (NIV) destek süresi, oksijen desteği süresi ve yatış süresi ölçütleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Entübasyon süresi arasında gruplar arasında fark görülmezken, NIV destek süresi, oksijen destek süresi ve yatış süresi AZTAM grubunda daha yüksek bulundu (Tablo 4.18) ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı görüldü.

Tablo 4.18 Yenidoğanların solunum desteği ve yatış süresi parametreleri

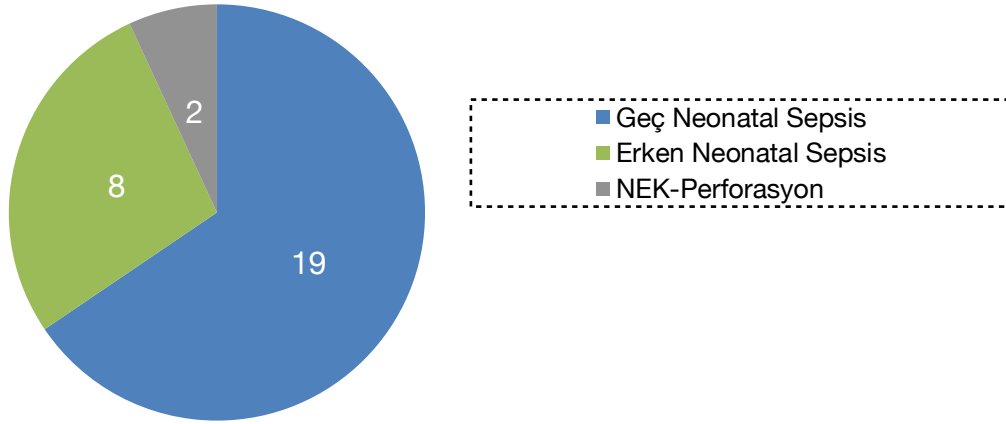
Ölçütler	SAM n=100	AZTAM n=108	p değeri
	Ortalama-SS Ortanca (min-maks)	Ortalama-SS Ortanca (min-maks)	
Entübasyon süresi, gün	2,24 -8,89 0- (0-52)	4,52- 14,82 0- (0,116)	p=0,085
NIV süresi, gün	2,1- 4,40 1 (0-30)	3,9-7,06 2 (0-43)	p=0,013*
Oksijen destek süresi, gün	1,23- 2,24 1 (0-15)	7,25- 11,93 1 (0-49)	p=0,001*
Yatış süresi, gün	18,85- 23,35 8 (3-157)	31,38- 34,85 14,5 (1-150)	p=0,004*

Araştırmaya dahil edilen tüm yenidoğanlar (n=208) prematürite komorbiditeleri olan NEK (evre 2-3), PDA, IVK, BPD ve RDS açısından incelendi (Tablo 4.19). Eksitus olan hastalardaki hastalık tanımlamaları yöntem ve gereç bölümünde anlatılmıştı. Eksitus olan hastalar nedeniyle NEK için 7 hasta, PDA için 5 hasta, IVK için 6 hasta, BPD için 10 hasta gruplamaya dahil edilemedi. RDS, NEK, BPD, PDA ve IVK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.19 Prematürite komplikasyonu ve komorbiditelerinin değerlendirilmesi

ÖLÇÜTLER	SAM	AZTAM	p değeri
	[N] n (%)	[N] n (%)	
BPD	[100]	[98]	p=0,096
var	7 (%7)	14 (%14,3)	
yok	93 (%93)	84 (%85,7)	
NEK	[100]	[101]	p=0,11
var	8 (%8)	3 (%3)	
yok	92 (%92)	98 (%97)	
PDA	[100]	[103]	p=0,42
var	10 (%10)	14 (%13,6)	
yok	90 (%90)	89 (%86,4)	
IVK	[100]	[102]	p=0,096
var	7 (%7)	7 (%6,8)	
yok	93 (%93)	95 (%93,2)	
RDS	[100]	[108]	p=0,057
var	27 (%27)	33 (%30,5)	
yok	73 (%73)	75 (%69,5)	

Araştırmaya dahil edilen 208 yenidoğandan 29'unun (%14) eksitus olduğu görüldü. 19 yenidoğan geç neonatal sepsis (%9,1), 8 yenidoğan erken neonatal sepsis (%3,8), 2 yenidoğan (%9,6) NEK tablosuna ikincil perforasyon sonrası eksitus olmuştur. Dağılım yüzdeleri şekil 4.6'da gösterildi.



şekil 4.6 Eksitus nedenlerinin dağılımı

5.TARTIŞMA

Dünyadaki tüm doğumların yaklaşık %11'ini oluşturan preterm doğumların yaklaşık %25'inin sebebi P-EMR'dir (7,19,105). P-EMR, intrauterin enfeksiyon ve/veya inflamasyona, oligohidramniyoza neden olarak veya direkt olarak preterm doğuma sebep olabilir (1,36,117,118). Bu nedenle P-EMR yönetimi ve tedavisi ciddi bir halk sağlığı problemi olan prematüritenin önlenmesi, doğum sonrası komplikasyonların veya komorbiditelerin azaltılması ve tedavi edilmesi için son derece önemlidir. P-EMR yönetimi önerileri ACOG, RCOG (*Royal College of Obstetrics and Gynecology*) ve SCOG (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği) başta olmak üzere birçok kuruluş arasında benzerlik gösterdiği gibi farklılıklar da mevcuttur (1,4,5). P-EMR yönetimindeki antibiyotik tedavisinde tek doz azitromisin üç kuruluş tarafından da önerilmektedir ve bunun sebebi P-EMR ve atipik bakterilerin birlikteliğinin bilinmesi ve ureaplasma başta olmak üzere atipik bakterilerin histolojik koryoamniyonitte en sık izole edilen mikroorganizmalar olmasıdır (1,5,56,58,78,79,127-129). Sulbaktam-ampisilin tedavisi intraamniyotik enfeksiyonda ampisilin-gentamisin tedavisinin alternatifini olarak önerilmektedir (125). Sulbaktam-ampisilin tedavisi ile azitromisin-ampisilin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırdığımız bu çalışmamızda P-EMR öyküsü olan yenidoğanlar erken neonatal sepsis, enflamasyon belirteçleri ve prematürite komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen gebelerden SAM grubunun yaş ortalaması ile AZTAM grubunun yaş ortalamasını sırasıyla 29 ve 30 olarak saptadık. Literatürde adolesan dönemdeki gebeliklerde P-EMR sıklığı, ileri yaşlara göre daha yüksek bildirilse de biz çalışmamızda P-EMR görülen gebelerin yaşlarının adolesan döneme göre daha büyük olduğunu tespit ettik (35). Anne yaşı çalışmaya dahil edilme kriteri olarak kullanılmadığı için bu durumun eğitim ve sosyoekonomik düzey faktörlerinin evlilik ve gebelik yaşına etki etmesi olarak açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Türkiye istatistik kurumunun 2020 doğum istatistikleri raporunda doğum yapan annelerin ortalama yaşı 29, adolesan doğurganlık hızı binde 15 olarak açıklanmıştır. Bu veriler çalışmamız ile uyumlu görülmektedir.

Araştırmanın amacı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak olduğu için, tedavi etkinliği hakkında doğru bilgi edinmeyi etkileyecek durumların yani karıştırıcı faktörlerin en aza indirilmesi planlamıştık. Bu faktörler gebelerin başlangıçtaki enflamasyon belirteçleri düzeyi ve hastalıkları, koryoamniyonit durumu, P-EMR tanısının güvenilirliği, tedavi süresinin yeterliliği gibi faktörlerdi. Parametreler bu açıdan değerlendirilerek araştırmaya başlanmadan önce P-EMR tanısının özgülüğü yüksek olan testle koyulması ve böylelikle tanıdan şüphe edilmemesi hedeflenmişti. Bu yöntemler aktif amniyon sıvısı gelişi ve PAMG-1 testi olarak belirlendi. SAM ve AZTAM grubundaki hastaların tanı koyulma yöntemleri arasında istatistiksel fark görülmemesi (PAMG-1 testi için sırasıyla %85- %87,9, aktif amniyon sıvısı gelişi için sırasıyla %15-12,1) gruplardaki gebelerin P-EMR tanısına benzer şekillerde ve benzer özgülükte ulaşıldığını düşündürdü ve tanının güvenilirliğini artırdı.

Antenatal steroid uygulaması, postnatal dönemde yenidoğan komorbiditelerini ve fetal enflamatuvar belirteçleri etkileyecek bir diğer parametredir (1,70,137,138). Antenatal steroid uygulamasının daha az olduğu hasta grubunda yenidoğan komorbiditelerin daha sık görülebileceği düşünülmektedir ve bu komorbiditeler tedavi etkinliğinin başarısızlığı olarak yorumlanabilir (1, 137, 138). Bizim çalışmamızda SAM ve AZTAM grupları arasında antenatal steroid uygulaması açısından fark görülmemesi (antenatal steroid uygulanma oranları sırasıyla %89-%93,5) tedavi etkinliğinin karşılaştırılmasını kolaylaştırmıştır.

Latent periyot PEMR'nin gerçekleştiği zamandan doğuma kadar geçen süreyi temsil etmektedir. Literatürdeki araştırma makalelerinde latent periyot sürelerinin en sık 4-13 gün aralığında olduğu görülmektedir (116,155, 156). Bizim çalışmamızda da tüm hastaların latent periyot süresi (ortanca=5 gün) literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer bulundu. SAM ve AZTAM gruplarının latent periyotlarının farklı olması (sırasıyla 7 gün, 4 gün) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olması ($p=0,001$) merkezlerin P-EMR yönetimi konusundaki farklılıklardan ileri gelmektedir. Latent periyotun uzamasının koryoamniyonit riskini artırdığı bilinmektedir (1,116). Bizim çalışmamızda latent periyot süresi daha uzun olan SAM grubunda klinik koryoamniyonit (TRIPLE I) sıklığı diğer grup ile aynıydı. Gruplar arasında koryoamniyonit saptanması açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

SAM ve AZTAM grubunda P-EMR tedavisi süresi ve latent periyotların ortanca değerlerinin aynı olması (sırasıyla 7 ve 4), son antibiyotik dozundan doğuma kadar geçen sürenin ortanca değerinin 0 gün olması, hastaların P-EMR tanı zamanından doğuma kadar geçen sürede hastanede yatırılarak tedavi edildiği, tedavi sırasında ya da tedavi bitiminde doğumun gerçekleştirdiğini gösterdi. Bu çıkarımla hastaların yeterli süre tedavi edildiği ve hastanede izlendiği sonucuna varıldı. Böylelikle her iki grupta hastaların tanıları benzer şekilde koyulmuş olması, tanılarının doğruluğu hakkında şüpheler ortadan kalkmış olması, antenatal steroid uygulama sıklığının benzer ve antibiyotik tedavisinin süresinin yeterli olması sayesinde tedavi etkinliğini kıyaslaması daha doğru bir şekilde yapılabilir.

P-EMR sonrası koryoamniyonit sıklığı literatürde farklı oranlarda tespit edilmiştir. Linehan ve ark. yayımladığı bir araştırma makalesinde P-EMR öyküsü olan 42 hasta değerlendirilmiş, klinik koryoamniyonit oranı %12, histolojik koryoamniyonit oranı %69, latent periyotu 13 gün olarak raporlamıştır (155). Pristauz ve ark. 14-24 hafta arasındaki P-EMR öyküsü olan 87 gebelikte doğum sonrası sağkalım oranını %45 saptamış, yaşayan yenidoğanlarda histolojik koryoamniyonit oranını %42, eksitus olan yenidoğanlarda histolojik koryoamniyonit oranını %92, latent periyotu 4 gün olarak tespit etmiştir (156). Farooqi ve ark. tarafından yayımlanan başka bir çalışmada ise P-EMR öyküsü olan 53 hasta incelenmiş koryoamniyonit sıklığı %28, latent periyot süresi 10-72 gün arasında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda klinik koryoamniyonit oranı %6,7 olarak saptanmıştır (157). Literatürdeki diğer yayınlar ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki hasta sayısının çok daha fazla olması (n=208), latent periyot süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması (ortanca=5), P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftasının daha geç olması (ortanca değer=209) gibi nedenler bizim çalışmamızda ulaştığımız sonucun geçerliliğinin diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ancak histolojik olarak koryoamniyonit varlığının gösterilememesi ve gruplar arasındaki latent periyotların farklılığı çalışmamızın zayıf yönü olarak değerlendirilebilir. SAM ve AZTAM grupları arasında koryoamniyonit varlığı açısından fark görülmemesi (sırasıyla %5-%8,3, p=0,33) diğer bir karıştırıcı faktörün ortadan kalktığını göstermektedir. Böylelikle tedavi etkinliğini kıyaslaması daha doğru yapılabilmiştir. Gebelik haftası küçüldükçe koryoamniyonit sıklığının arttığı bilinmektedir (158). İstatistiksel olarak

anlamli olmasa da AZTAM grubundaki koryoamniyonit sıklığının SAM grubuna göre fazla olması P-EMR'nin gerçekleştiği gebelik haftasının düşük olmasıyla (sırasıyla 207, 216,5) açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen gebelerin P-EMR tanısı ile izlendiği dönemde lökosit sayıları ve serum CRP düzeyleri tedavi etkinliğini karşılaştırırken karşımıza çıkabilecek diğer karıştırıcı faktörler olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde veya sırasında yüksek lökosit sayısı ve yüksek serum CRP düzeylerinin sistemik enfeksiyon, enflamasyon veya koryoamniyonit tablosunun belirteçleri olabileceği, bu nedenle neonatal sepsis ve neonatal enflamasyonu etkileyebileceği düşünüldü. SAM ve AZTAM grubunun lökosit sayıları ortanca değerleri (sırasıyla 10.800/mm³, 12.790/mm³, p=0,001) arasında istatistiksel anlamli fark görülse de gebelik döneminde fizyolojik lökositoz görülebileceği düşünülerek, bu fark klinik açıdan anlamli kabul edilmedi. Serum CRP düzeyleri farklı hastanelerde, farklı cihazlarda, farklı kitler ile yapıldığı için birimleri farklı sonuçlanmıştı ve bu nedenle birim dönüştürme yerine Z skoru karşılaştırması yapıldı (159). Z skoru karşılaştırılmasından istatistiksel yöntem bölümünde bahsedilmışti. SAM grubu ve AZTAM grubundaki gebelerin serum CRP düzeylerine ilişkin Z skorları ortanca değerleri arasında fark görülmedi (sırasıyla -0,29, -0,31, p=0,1). Bu sonuçlara dayanarak SAM ve AZTAM grubundaki gebelerin benzer enflamasyon belirteçlerine sahip olduğu, dolayısıyla neonatal sonuçların gruplar arasında farklı çıkmasına etki etmeyecekleri kabul edildi.

Servikal akıntı kültürü incelemesi, vajinal flora elemanları dışındaki patojenleri saptamaya yönelik olarak sadece AZTAM grubundaki hastalarda yapılmıştı. 87 hastanın 25'inde (28) reme saptandı. En sık saptanan patojenler Candida türleri (%18), Klebsiella suşları (%4,5) ve E. Coli (%3,4) olarak görüldü. Bizim alışmamızdaki kültür incelemelerinde üreme saptanma oranının literatür bilgilerine göre düşük olduğu görüldü. Saghafi ve ark. yayımladığı bir araştırma makalesinde 200 P-EMR yks olan gebede %68 oranında patojen bakteri pozitifliği saptamış, bu çalışmada izole edilen en sık mikroorganizma E.coli (%24) iken Candida türlerinin sıklığı %11,7, GBS sıklığı ise %2,2 görülmüştür (160). GBS taraması bizim çalışmamızda da sadece AZTAM grubundaki hastalarda yapılmış ve sıklığı %3,75 olarak saptanmıştı.

Doğum haftasının gruplar arasındaki karşılaştırılması yapıldığında, SAM grubunun doğum haftasının, AZTAM grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmesinin (sırasıyla 234 gün, 214 gün, $p<0,002$); PEMR'nin gerçekleştiği gebelik haftasının SAM grubunda daha yüksek, latent periyotların her iki grupta benzer saptanmasıyla açıklanabileceği düşünüldü.

Doğum haftasının SAM grubunda AZTAM grubuna göre daha yüksek olması ile uyumlu olarak, SAM grubunun doğum ağırlığı ortalaması (sırasıyla 1.950 gram, 1555 gram, $p=0,002$) ve baş çevresi ortanca değeri (sırasıyla 31 cm, 29 cm, $p=0,004$) AZTAM grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Doğum ağırlığı ve baş çevresi persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi, SGA, AGA ve LGA dağılımlarının gruplar arasında benzer saptanması ($p>0,05$); doğum ağırlığı ve baş çevresindeki farkların sadece gebelik haftasının farklı olması ile ilgili olduğunu düşündüren bulgular olarak değerlendirildi.

AZTAM grubunda, SAM grubuna oranla resüsitasyon uygulanma sıklığı (sırasıyla %38-%24, $p=0,019$ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu farklılığın doğum haftası ile ilişkilendirilebileceği, AZTAM grubunun doğum haftası ve doğum ağırlığı düşük olduğu için pozitif basınçlı ventilasyon uygulanma gereksiniminin daha fazla olabileceği düşünüldü.

Yenidoğanların enflamasyon belirteçleri değerlendirildiğinde SAM grubunda lökosit sayısı AZTAM grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla $10.800/\text{mm}^3$ - 9.235 mm^3 , $p=0,042$). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da postnatal erken dönemde lökosit sayısı üst sınırı yüksek olduğu için bu farkın klinik olarak anlamlı olmayabileceği düşünüldü.

Serum CRP düzeyleri farklı laboratuvarlara ait sonuçlar olduğu için Z skoru karşılaştırılması yapıldı. SAM grubunun Z skoru ortanca değeri, AZTAM grubunun Z skoru ortanca değerinden düşük saptandı (sırasıyla -0,35,-0,098, $p<0,001$). Ortanca değerinin düşük olması, serum CRP düzeyinin daha düşük olması olarak yorumlandı. Bizim çalışmamızda sulbaktam-ampisilin tedavisi verilen gebelerin yenidoğan bebeklerinde serum CRP düzeyleri, azitromisin-ampisilin tedavisi verilen gruba göre daha düşük bulundu. Literatürde bu konu ile ilgili bilgiye rastlanılmadı.

Serum prokalsitonin düzeyi bilgisi her iki grupta aynı birimde olduğu için direkt sonuçları karşılaştırıldı ancak bu düzeyler farklı hastanelerdeki laboratuvarlarda farklı kitlerle incelendiği için aynı zamanda Z skorları da karşılaştırıldı. SAM grubunda prokalsitonin düzeyi ortanca değeri AZTAM grubunun ortanca değerinden düşük bulundu (sırasıyla 0,21 ng/ml- 1,23 ng/mg, $p<0,001$). Z skorları karşılaştırıldığında ise AZTAM grubunun Z skoru ortanca değerinin SAM grubu ortanca değerinden düşük olduğu (sırasıyla -0,41, -0,18, $p<0,001$), birimler aynı olsa da kitlerdeki farklılıklar nedeniyle Z skoru kıyaslamasının daha doğru sonuç vereceği düşünüldü (160) ve AZTAM grubunun daha düşük serum prokalsitonin düzeyine sahip olduğu sonucuna varıldı.

Antibiyotik tedavisinin intraamniyotik enfeksiyon ve/veya enflamasyonda etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma olsa da bu çalışmalar yenidoğan dönemindeki enflamasyon belirteçlerini değil, intraamniyotik enfeksiyon belirteçlerini, yenidoğan sepsisini veya yenidoğan komorbiditelerini değerlendirmişlerdir (151,147). Kenyon ve ark. yayımladığı cochrane veri tabanı incelemesinde P-EMR tedavisi ile ilgili yayınlarda neonatal enflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılmasına dair bilgi yer almamaktadır (147). AZTAM grubunda serum prokalsitonin düzeyinin ortanca değeri 1,23 ng/ml olarak saptansa da EMA kriterlerinde yer alan üst sınır olan 2 ng/ml'nin altında değer olmasının, doğum haftası küçüldükçe normal prokalsitonin düzeyinin üst sınırının yükselmesinin AZTAM grubundaki yüksekliği açıklayabileceği düşünüldü (161,140,138). Bu yüksekliğin klinik olarak önemli bir yüksekliği yansıtmadığı hem Z skoru karşılaştırmasında düşük Z skoruna sahip olması, hem de neonatal sepsis karşılaştırılmasında gruplar arasında fark saptanmamasıyla desteklenmektedir.

Enflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülse de bu belirteçlerin düzeylerinin laboratuvar üst sınırlarından oldukça düşük olması, doğum haftası farklı olan grupların akut faz belirteçlerinde fizyolojik farklılıklar görülebileceğinin bilinmesi nedeniyle her iki antibiyotiğin neonatal enflamasyonu baskılamada klinik olarak benzer etkileri olduğunu düşünebiliriz. AZTAM grubunun hem lökosit sayısı hem de serum prokalsitonin düzeyi Z skorunun düşük olması makrolid tedavisinin intraamniyotik

enflamasyonu baskılamadaki etkinliğinin bilinmesi ile açıklanabilir ancak sulbaktam-ampisilin tedavisi hakkında kanıtlanmış bilgi yoktur (144,151).

Grupların EMA kriterleri klinik bulguları açısından değerlendirilmesinde yalnızca solunum sistemi bulguları AZTAM grubunda, SAM grubuna göre yüksek görüldü (sırasıyla %53, %76,9, $p<0,001$). Diğer bulguların görülme sıklığı her iki grupta da benzerdi. Solunum sistemi bulguları arasındaki farklılık, AZTAM grubunda gebelik haftasının daha düşük olması ile açıklanabilir. Bu sonuç literatürdeki birçok araştırma ile benzerlik göstermektedir. Morris ve ark. tarafından 1.839 gebenin katılımıyla gerçekleştirilen bir araştırmada, aynı gebelik haftasında P-EMR olup latent periyodu kısa olan PEMR tanılı hastalarda, latent periyodu uzun olanlara göre RDS ve diğer solunum bulgularının daha fazla görüldüğü, mekanik ventilasyon ve hastane yatışının daha çok olduğu gösterilmiştir (143). Literatürdeki diğer çalışmalar da benzer sonuçlara ulaşmıştır (1,144,156).

EMA kriterlerinin laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında sadece akut faz belirteçlerinin yüksekliği kriteri değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla %15, %33,3, $p<0,02$). Bu farkın AZTAM grubunun prokalsitonin düzeyinin (birimleri karşılaştırıldığında) SAM grubundan yüksek olması, CRP düzeyi Z skorunun daha büyük olması nedeniyle oluştuğu düşünüldü. AZTAM grubunun doğum haftası, SAM grubundan daha düşük olması, doğum haftası küçüldükçe prokalsitonin düzeyinin normal seviyesinin yükselmesi bu farkı açıklamaktadır. Bu nedenlerle klinik olarak anlam ifade etmediğini düşündük. Diğer laboratuvar bulguları arasında fark olmaması da bu durumu destekleyici bulgu olarak değerlendirildi.

SAM grubu ve AZTAM grubundaki hastalarda ENS sıklığı arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla %16, %17,6, $p<0,75$). Erken neonatal sepsis EMA kriterlerinden en az 2 laboratuvar bulgusu pozitifliği ve en 2 klinik bulgu saptanması olarak tanımlandı. Laboratuvar bulguları ve klinik bulguların karşılaştırılmasında en fazla bir parametrede fark saptanması, ENS sıklığının benzer olmasını desteklemektedir. P-EMR tedavisinde önerilen herhangi bir antibiyotik rejiminin plasebo tedaviye üstünlüğünü kanıtlayan çok sayıda araştırma vardır. (1, 147, 152, 163). Sulbaktam-ampisilin tedavisi ile ilgili veriler ise eski yıllara aittir. Chatzakis ve arkadaşları P-EMR tedavisi ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaları

incelemiştir. Bu meta-analiz çalışmasında sulbaktam-ampisilin tedavisi ve eritromisin-ampisilin-amoksisilin tedavisi de yer almaktadır (163). Chatzakis ve ark. bu çalışmada eritromisin tedavisini erken neonatal sepsisi azaltan tek tedavi rejimi olduğunu ancak sulbaktam-ampisilin tedavisinin koryoamniyonit tedavisinde eritromisinden daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir (163). P-EMR tedavisinde ampisilin-sulbaktam kullanımı ile ilgili veriler çoğunlukla eski yıllara aittir. Lewis ve ark. tarafından 1995 yılında yayımlanan randomize kontrollü bir çalışmada sulbaktam-ampisilin tedavisi ile ampisilin tedavisi karşılaştırılmış, sulbaktam-ampisilin tedavisinde latent periyot daha uzun, ENS sıklığı daha az, neonatal komorbiditeler daha az görülmüş, ampisilin grubunda solunum sistemi bulguları daha sık saptanmıştır (164). Lovett ve arkadaşları tarafından 1997 yılında sulbaktam-ampisilin ve ampisilin tedavisinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize kontrollü, çift kör çalışma sonucunda da P-EMR tedavisinin plasebo tedaviden etkin olduğunu raporlanmış, her iki tedavi rejiminin erken neonatal sepsis ve RDS'yi azalttığını tespit etmiştir (165). Cochrane analizleri ve meta-analizler dışında, azitromisin veya eritromisin tedavisinin sulbaktam-ampisilin tedavisi ile karşılaştırıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Kenyon ve ark. tarafından Cochrane veritabanında 2010 yılında yayımlanan sulbaktam-ampisilin tedavisi ile ilgili sadece üç yayın dahil edilmiş, bu yayınların 1995, 1997, 2000 yıllarında yayımlandığı görülmüştür (147). Sulbaktam-ampisilin tedavisinin P-EMR yönetiminde kullanıldığı en güncel yayın 2019 yılında yayımlanan bir araştırma makalesidir. Tanaka ve arkadaşları tarafından yayımlanan bu araştırmada sulbaktam-ampisilin ve azitromisin tedavisinin birlikte kullanımının BPD riskini azalttığı rapor edilmiştir (166).

SAM grubu ve AZTAM grubu arasında BPD, NEK, PDA, IVK ve RDS görülme sıklığı arasında fark görülmedi. P-EMR tedavisinin erken dönem neonatal komorbiditeleri önlediği literatürdeki diğer çalışmalarla kanıtlanmıştır (147,150,151,152). Literatürdeki bilgiler çoğunlukla azitromisin-ampisilin tedavisi için geçerlidir. Sulbaktam-ampisilin tedavisinin erken dönem neonatal komorbiditelere etkisine yönelik bilgi oldukça azdır. Chatzakis ve ark. tarafından yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında eritromisin-ampisilin-amoksisilin tedavisinin, sulbaktam-ampisilin tedavisine göre RDS'yi önlemede daha etkin olduğu rapor edilmiştir (163). Ehsanipoor ve ark. tarafından yayımlanan, 147 hastanın dahil edildiği, sulbaktam-ampisilin/amoksisilin-klavulonik asit tedavisinin eritromisin-

sefazolin-sefaleksin tedavisi ile karşılaştırıldığı bir araştırma makalesinde her iki antibiyotiğin NEK, BPD, IVK, RDS, erken neonatal sepsis önlemedeki etkinliği arasında fark saptanmamıştır (167). Bizim çalışmamızda da NEK, IVK, BPD, RDS ve erken neonatal sepsis arasında fark saptanmadı.

SAM grubu ve AZTAM grubundaki yenidoğanların ilk 3 günde entübasyon durumu ($p=0,23$), toplam entübasyon süresi ($p=0,085$), ilk 3 günde umbilikal venöz kateter ($p=0,92$), ilk 3 günde antibiyotik rejim değişikliği ihtiyacı olması ($p=0,73$), ilk 3 günde kan kültüründe üreme olması ($p>0,05$), erken neonatal sepsis tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimlerindeki farklılık ($p=0,053$) parametrelerinde fark görülmedi. Bu parametreler fetal enflamasyon durumunun dolaylı göstergeleri olarak kabul edilebilir. İki grupta neonatal sepsis oranları arasında fark görülmemesi ve sepsis ilişki durumların benzer sıklıkta saptanması sonucunda, P-EMR tedavisinin etkinliğinin her iki grupta da benzer olduğu sonucuna varıldı.

AZTAM grubunun NIV süresi ($p=0,013$), oksijen desteği süresi ($p=0,001$) ve hastane yatış süresi ($p=0,004$) SAM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu duruma AZTAM grubunun doğum haftasının, SAM grubuna göre düşük olması sebep olabilir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, P-EMR tanısı ile izlenen ve doğumu erken gerçekleştirilen hastaların solunum sıkıntısı, ventilatör desteği ihtiyacı ve hastane yatış sürelerinin fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,143,144). Bizim çalışmamızda da doğum haftası daha düşük olan grupta solunum sistemi bulgularına daha sık rastlanmış ve hastane yatış süresi daha uzun bulunmuştur.

AZTAM grubundaki hastaların ekstitus oranı, SAM grubundaki hastalara göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %19,4-%8, $p=0,017$). Eksitus nedenlerinin dağılımında geç neonatal sepsis sıklığının AZTAM grubunda %13,8, SAM grubunda %4 saptandığı görülmüştür. Bu bulgu doğum haftasının küçüklüğü, hastane yatış süresinin uzunluğu ile açıklanabilir. Eksitus oranlarının farklılığı antibiyotik tedavilerinin etkinliği ile ilişkilendirilmemiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. P-EMR tedavisinde sulbaktam-ampisilin tedavi rejimi ve azitromisin-ampisilin tedavi rejiminin erken neonatal sepsisi önlemedeki etkinlikleri arasında fark bulunmamıştır.
2. P-EMR tedavisinde azitromisin-ampisilin rejimi kullanılan gebelerin yenidoğan bebeklerinde lökosit sayısı ve serum prokalsitonin düzeyi, sulbaktam-ampisilin kullanılan gebelerin yenidoğan bebeklerine göre daha düşük bulunmuştur.
3. P-EMR tedavisinde sulbaktam-ampisilin tedavi rejimi kullanılan gebelerin yenidoğan bebeklerinin serum CRP düzeyleri, azitromisin-ampisilin tedavi rejimi kullanılan gebelerin yenidoğan bebeklerine göre daha düşük bulunmuştur.
4. Yenidoğanların enflamasyon belirteçlerindeki farklılıklar klinik açıdan önemli farklılıklar değildir. Aynı zamanda neonatal enflamasyonun ikincil bulguları olan NEK, IVK, PDA, BPD arasında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle sulbaktam-ampisilin ve azitromisin-ampisilin tedavi rejiminin neonatal enflamasyonu önlemedeki klinik etkinlikleri arasında fark saptanmadığı sonucuna varılmıştır.
5. P-EMR gelişen gebelerde tedavi altında latent periyotun uzamasının erken dönem neonatal komorbiditeler üzerinde negatif etkisi yoktur. Latent periyot kısa olsa da doğum haftasının küçülmesine sebep olursa erken dönem neonatal komorbiditeler daha sık görülmektedir. Bu yüzden acil doğumu gerektirecek durumlar yoksa tedavi altında latent periyotun uzaması, erken neonatal komorbiditelerin azalmasını sağlar.
6. Düşük doğum haftası olan yenidoğanlarda, tedavi rejiminden bağımsız olarak solunum sistemi bulguları daha sık görülür.
7. Akut faz belirteçlerinin tek başına yüksek olması erken neonatal sepsis açısından belirleyici değildir. Klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.
8. Sulbaktam-ampisilin tedavisi de erken neonatal sepsisi, neonatal enflamasyonu ve erken dönem neonatal komorbiditeleri önlemede azitromisin-ampisilin tedavisi gibi etkindir.

7.KAYNAKLAR

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97.
2. Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
4. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(5):465-488.
5. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Chalkia-Prapa EM, Athanasiadis A, Dagklis T. Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(6):368-75.
6. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3): 247-53.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379 (9832): 2162-72.
8. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1700-11.
9. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-8.
10. Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al; Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet.* 2013;381(9862):223-34.
11. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 23;10 Suppl 1(Suppl 1):S1.
12. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al; Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2013 ;120(11):1356-65.
13. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
14. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):68-73.
15. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-33.

16. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-12.
17. Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy & Resnick's Maternalefetal medicine: principles and practice.* Philadelphia, PA: Elsevier/ Saunders; 2014. p. 624e53.
18. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):467-71.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 5;371(9606):75-84.
20. Stout MJ, Busam R, Macones GA, Tuuli MG. Spontaneous and indicated preterm birth subtypes: interobserver agreement and accuracy of classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):530.e1-4.
21. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):119-23.
22. Barros FC, Papageorghiou AT, Victora CG, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):220-9
23. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Genomics and Proteomics Network for Preterm Birth Research. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):487.e1-487.e11.
24. Esplin MS, Manuck TA, Varner MW, et al. Cluster analysis of spontaneous preterm birth phenotypes identifies potential associations among preterm birth mechanisms. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):429.e1-9.
25. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42.
26. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med.* 2014 12;6(262):262-5.
27. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1): F11-4.
28. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health.* 1997;87(2):199-204.
29. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G; Europop Group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(5):395-401.
30. Launer LJ, Villar J, Kestler E, de Onis M. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 62–70. ^[1] _[SEP]
31. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, Rogers B, McMahon M. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1279–88.
32. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327(7410):313.

33. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):882-6.
34. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
35. Marković S, Bogdanović G, Cerovac A. Premature and preterm premature rupture of membranes in adolescent compared to adult pregnancy. *Med Glas (Zenica).* 2020; 17(1):136-140
36. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):309-13.
37. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1286-92.
38. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, et al. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 ;15 Suppl 2:17-29.
39. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(5):1071-83.
40. Hoffman S, Hatch MC. Stress, social support and pregnancy outcome: a reassessment based on recent research. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10(4):380-405.
41. Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun.* 1997;11(3):201-15.
42. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-72.
43. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.
44. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol.* 2010;34(6):408-15.
45. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 200;15 Suppl 2:41-56.
46. Kourtis, A. P., Read, J. S., Jamieson, D. J. (2014) Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* 371, 1077.
47. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* 2016; 99(1):67-78.
48. Zahl PA, Bjerknes C. Induction of decidua-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram- negative bacteria. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943; 54:329-32.

49. Takeda Y, Tsuchiya I. Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. *Japanese Journal of Experimental Medicine* 1953; 21:9-16
50. Dombroski RA, Woodard DS, Harper MJ, Gibbs RS. A rabbit model for bacterial-induced abortion by treatment of mice with antisera. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 163:1938-43.
51. Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Antibiotic therapy reduces the rate of infection-induced preterm delivery and perinatal mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 170: Abstract 418.
52. Gravett MG, Haluska GJ, Cook MJ, Novy MJ. Fetal and maternal endocrine response to experimental intrauterine infection in rhesus monkeys. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; 174:1725-1733.
53. Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.* 1996; 67:1103-13.
54. Li XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS One.* 2014; 9 (5):e97775
55. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014; 5: 595.
56. Oh KJ, Romero R, Park JY, Hong JS, Yoon BH. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma* species. *J Perinat Med.* 2019;47(5):516-527.
57. Tsekoura EA, Konstantinidou A, Papadopoulou S, et al. Genome in the placenta: association with histological chorioamnionitis and preterm birth. *J Med Virol.* 2010; 82 (8):1379-83.
58. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(1):38-57.
59. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72 (5): 458-74.
60. Romero R, Mazor M, Brandt F, et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 27:117-123.
61. Romero R, Durum S, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins.* 1989; 37:13-22.
62. Friel LA, Romero R, Edwin S, et al. The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor with intact or ruptured membranes. *J Perinat Med.* 2007; 35:385-393.
63. Romero R, Chaiworapongsa T, Savasan ZA, et al. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25:558-567.
64. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013 Jun 12;309(22): 2362-70.
65. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol.* 1995; 86(3):396-9.
66. Chen YH, Lin HL, Lin HC. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler.* 2009;15(5):606-12.

67. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388: 3027-35.
68. Brady MJ, Poindexter BB. Extremely and Very Preterm Infants. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 902-06.
69. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;163(7):1723-9.
70. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018; 197:300-08.
71. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):63-71.
72. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):29-38.
73. Savani RC. Modulators of inflammation in Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018;42(7):459-470.
74. YoonBH, RomeroR, JunJK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177 (4):825-30.
75. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 194-202.
76. Han X, Du H, Cao Y, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(5):794-802.
77. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(1):2-7.
78. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 1033-9.
79. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):43.e1-5.
80. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7-14.
81. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev*. 2017;38(12):552-559.
82. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):68-87.
83. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2013; 162(2): 236-42.
84. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
85. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201
86. Benitz WE; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1).

87. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98(3):443–48.
88. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123–29.
89. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ^[1]_{SEP} ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4):1113–21.
90. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, et al. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008;25(10):661–66.
91. Green CA, Westreich D, Laughon MM, et al. Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. *J Perinatol*. 202;41(1):119-25.
92. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1): 21-26.
93. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):179-87.
94. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.
95. EXPRESS Group et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301: 2225–33.
96. Atienza-Navarro I, Alves-Martinez P, Lubian-Lopez S, Garcia-Alloza M. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Preterm Newborn and Preclinical Models: Inflammatory Considerations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8343.
97. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92(4):529- 34.
98. Huang J, Meng J, Choonara I, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16665.
99. Ahlfed SK. Respiratory Distress Syndrome. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 932.
100. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(11):1267-72.
101. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015; 34(4):231-8.
102. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11): e1914611.
103. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450.

104. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Review* 2017, Issue 1.
105. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409-419.
106. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016; 42:59-73.
107. Galaz J, Romero R, Slutsky R, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2020; 48(3): 222-233.
108. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Franco-Buff A, Smith C, Todd JK. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol.* 1987; 69(2):167-174.
109. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 1996; 20(5):344-368.
110. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394-409.
111. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, Murgas-Torrazza R, Sharma R, Hudak ML, Triplett EW, Neu J. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014;9(3):e90784.
112. Thumm B, Walsh G, Heyborne KD. Diagnosis of rupture of membranes: AmniSure, clinical assessment, and the Food and Drug Administration warning. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100200.
113. Liang DK, Qi HB, Luo X, Xiao XQ, Jia XY. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1555-60.
114. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):985-9.
115. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(6):1129-36.
116. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(11):1051-6.
117. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471-9.
118. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):71-7.

119. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, Härtel C; German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) Consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):451-468.
120. Spinillo A et al. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:882-7.
121. Yoon BH. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182: 675-81.
122. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin perinatol.* 2010; 37: 339-54.
123. Garcia-Munoz Rodrigo F et al. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology.* 2014;106:229-34.
124. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):426-436.
125. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e95-e101.
126. Khong, T.Y.M.E.; Nikkels, P.G.J.; Morgan, T.K.; Gordijn, J.G. Chapter 12 Acute Chorioamnionitis. In *Pathology of the Placenta—A Practical Guide*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019; pp. 103–108.
127. Tang W, Mao J, Li KT, et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with *Chlamydia trachomatis* infection: a global systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2020;96(5):322-329.
128. Kacerovsky M, Pliskova L, Menon R et al. Microbial load of umbilical cord blood *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Neonatal Med* 2014; 27: 1627–1632.
129. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-1780.
130. Merello M, Lotte L, Gonfrier S, et al. Enterobacteria vaginal colonization among patients with preterm premature rupture of membranes from 24 to 34 weeks of gestation and neonatal infection risk. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(3):187-191.
131. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, et al. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis With Neonatal Sepsis Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol.* 2020;11:972.
132. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):387-392.
133. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):523-8.
134. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, et al. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2016;58(2):119-25.

135. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis London; 2010.
136. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
137. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39(7):893-903.
138. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1646-1659.
139. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
140. Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr*. 2017;60(1):10-16.
141. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
142. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):16-9.
143. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. PPRMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10017):444-52.
144. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004735.
145. Ehsanipoor RM, Shrivastava VK, Lee RM, et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2011;28:473-8.
146. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD007062. (Systematic Review and Meta-Analysis)
147. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8).
148. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278:989-95
149. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:144.

150. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3): 515-19.
151. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, Bolehovska R, Palicka V, Zemlickova H, Hornychova H, Spacek J, Jacobsson B, Pacora P, Musilova I. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):114.e1-114.e20.
152. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;104 (5 Pt 1):1051-7.
153. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
154. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy.* 2018; 2018:4823404
155. Linehan LA, Walsh J, Morris A, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16:25.
156. Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet.* 2008; 101(3):264–8.
157. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2 year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):895–901.
158. Venkatesh KK, Leviton A, Hecht JL, et al. Histologic chorioamnionitis and risk of neurodevelopmental impairment at age 10 years among extremely preterm infants born before 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 ;223(5):745.e1-745.e10
159. Eng C. F., Dra R. A., Rui L.: Interlaboratory Comparison of Analytical Results a Measure of Quality Control. *The Micro Report*, 2003; 14(1), 4-7 (2003).
160. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, Maleki A, Ghavidel M, Karbalaieizadeh Babaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(5):341-348.
161. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 1998; 44(6 Pt 1):1343-4.
162. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate delivery compared with expectant management in late preterm prelabor rupture of membranes: an individual participant data meta-analysis. *Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPROMM) Collaboration.* *Obstet Gynecol* 2018;131:269–79.
163. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, et al. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 ;55(1):20-31

164. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):392-5
165. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1030-8
166. Tanaka S, Tsumura K, Nakura Y, Tokuda T, Nakahashi H, Yamamoto T, Ono T, Yanagihara I, Nomiyama M. New antibiotic regimen for preterm premature rupture of membrane reduces the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):967-973
167. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 ;198(5):e54-6.

30 Temmuz 2021

Versiyon:3.0

Gönüllü numarası:

24-34 HAFTA ARASINDA PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ GELİŞEN GEBELERİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İKİ FARKLI ANTİBİYOTİK REJİMİNİN NEONATAL ENFLAMASYONU VE ERKEN NEONATAL SEPSİSİ ÖNLEMEDEKİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
OLGU RAPOR FORMU- ANNE-BEBEK

ANNE	BEBEK	
	0-3 gün	3-28 gün
Yaş	Bebek cinsiyet	
EMR süresi	Kord kanı IL-6	
Gebelik haftası	CRP	
Kullanılan antibiyotik	Prokalsitonin	
Doğum öncesi antibiyotik süresi	Kan kültürü	
Doğum-son antib. dozu arası	Sepsis bulguları tarihi (postnatal)	
Ateş	Sepsis bulguları (LAB)	
Üterus hassasiyeti	Lökositoz (>15.000)	
Lökosit sayısı	Lökopeni (<4.000)	
CRP	İmmatur nötrofil (band forms>%10)	
Fetal taşikardi	İmmatur/total nötrofil >0.2	
Başka enfeksiyon		
Vajinal kültür	Trombositopeni(<100.000/mm ³)	
Hipertansiyon(kronik-preekl.)	CRP (>0.8 mg/dl)	
Diyabet(GDM or T1P1/2)	PCT (2.0 ng/ml)	
Diğer anne hastalıkları	ANS(....)	
Annenin kull. ilaçlar	Sepsis bulguları (doku perfüzyonu)	
Amnisure	Kapiller geri dolun (3 sn),dolaşım bozukluğu	
	Plazma laktat (3 mmol/L)	
	Sepsis bulguları (hemodinamik değişiklik)	
Betametazon	Arteriyel hipotansiyon(<2 SD)	
Doğum şekli	Sepsis bulguları(klinik)	
Apgar (1,5,10)	Vücut sıcaklığı (>38.0 °C, <36 °C)	
Resusitasyon (PBV, ETE)	Kalp hızı (>180/dakika, <100/dakika)	
Kord/ilik pH	Solunum sayısı 60 üzeri + inleme,çekilme, desatürasyon	
Kord/ilik BE	Letarji, bilinç değişikliği	
Perinatal hipoksi	Glukoz intoleransı (>180 mg/dl)	
Doğum ağırlığı	Beslenme intoleransı/abdominal distansiyon	
SGA/AGA/LGA	Respiratuar Distress Sendromu	
Baş çevresi	Nekrotizan enterokolit(EVRE 2-3)	
Doğum haftası	Patent Duktus Arteriyosus	
	Intraventriküler kanama	
İlk 3 günde entübasyon	Bronkopulmoner displazi	
İlk 3 günde umbilikal venöz kateter	Mekanik ventilasyon süresi- entube	
3. günden sonra ab değişikliği ihtiyacı	Mekanik ventilasyon süresi-noninvaziv	
3.günden sonra kan kültürü	Oksijen destek süresi	
	Yatış süresi	
	Sonuç (exitus-taburcu)	
	Antibiyotik rejimi	
	3.günden sonra antibiyotik değişikliği	