

Preterm Prematür Membran Rüptürü Olan Hastalarda Doğuma Kadar Devamlı Antibiyotik Profilaksisi ile Kısa Süreli Antibiyotik Profilaksisinin Feto-Maternal Enfeksiyon ve Maliyet Yönünden Karşılaştırılması

FETO-MATERNAL INFECTION RATES & COST-EFFECTIVITY:
COMPARISON BETWEEN CONTINUOUS ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS AND
INTERMITTENT SHORT-TERM ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH
PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

Mine S. KERMALLI*, Serdar OĞUZ*, Nuri DANIŞMAN*, Oya GÖKMEN*

* Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Preterm prematür membran rüptürü(PPROM) tanısıyla bekleme tedavisi planlanan gebelerde membran rüptüründen doğuma kadar devamlı antibiyotik profilaksisi ile daha kısa süreli ve aralıklı antibiyotik profilaksisi uygulamalarının feto-maternal enfeksiyon ve maliyet yönünden karşılaştırılması.

Materyel ve Metod: Kasım 1997- Aralık 1998 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler Servisi'nde gerçekleştirilen bu prospektif randomize çalışmada PPRM tanısıyla yatırılan ve yatışında enfeksiyon belirti ve bulgusu bulunmayan, 26-35 gebelik haftasındaki 105 gebe çalışmaya alındı. 54 hastanın oluşturduğu 1. Grup'a membran rüptüründen doğuma kadar 4 gr/gün dozunda ampisilin ile devamlı antibiyotik profilaksisi uygulanırken; 51 hastanın oluşturduğu 2. Grup'a 4 gr/gün dozunda ampisilin ile profilaksi, membran rüptüründen sonraki ilk 48 saat boyunca verildi ve doğum olmadığı takdirde haftalık olarak 24 mg dört eşit doza verilen steroid uygulamalarıyla birlikte 48 saatlik periyodlar halinde antibiyotik profilaksisi tekrarlandı. Hastalar ve yenidoğanları enfeksiyöz komplikasyonlar, perinatal morbidite ve mortalite, sezaryen oranları ve maliyet yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grup arasında neonatal enfeksiyon ve perinatal morbidite ve mortalite yönünden anlamlı bir fark gözlenmedi. Maternal enfeksiyon yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, devamlı antibiyotik alan grupta fırsatçı mikroorganizmalarla süperenfeksiyonların daha sık görüldüğü ve bu grupta sezaryen oranının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Maliyet yönünden değerlendirildiğinde, devamlı antibiyotik profilaksisinin, kısa süreli ve aralıklı profilaksiye göre maliyeti 3 kattan fazla artırdığı gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: Doğuma kadar devamlı antibiyotik profilaksisi uygulamasının PPRM'de gebelik sonuçlarını iyileştirmedeği ve tedavi maliyetini artırdığı sonucuna varıldı. PPRM olan gebelerde kısa süreli ve aralıklı antibiyotik tedavisi tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Preterm prematür membran rüptürü, Antibiyotik profilaksisi

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:129-135

Geliş Tarihi: 03.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mine S. KERMALLI
Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11

Summary

Objective: To compare the differences in feto-maternal infection rates and cost-effectivity of different administration of antibiotic prophylaxis in patients with premature rupture of membranes.

Materials and Methods: We randomly selected two group of patients with premature rupture of membranes whose gestational ages ranged between 26-35 weeks. Group 1 (n=54) received 4 gram of ampicillin until delivery. Group 2 (n=51) received 4 gram of ampicillin only for 48 hours and if there was no delivery, antibiotic prophylaxis was repeated for a 48 hour period with 7 day intervals at the same time with the dexamethasone (24 mg in 4 divided doses for 48 hours) administration. During the expectant management in the hospital and after delivery, both mothers and newborns were evaluated in aspects of infectious complications, perinatal morbidity and mortality, cesarean rates and cost effectivity of the treatment.

Results: We observed no differences in neonatal infection rates and perinatal morbidity and mortality between two groups. There was an increased percentage of maternal infections, especially with opportunistic microorganisms in the continuous antibiotic prophylaxis group and cesarean rate was significantly higher in this group ($p<0.05$). Moreover, the cost of continuous antibiotic prophylaxis was three folds higher than the intermittent antibiotic prophylaxis ($p<0.001$).

Conclusion: We conclude that continuous antibiotic prophylaxis in PPRM does not improve the outcome and it is cost ineffective. Intermittent and short-term antibiotic prophylaxis is preferable than the continuous antibiotic prophylaxis in PPRM patients.

Key Words: Preterm premature rupture of membranes, Antibiotic prophylaxis

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:129-135

Fetal membranların doğum eyleminin başlangıcından önce rüptüre olması şeklinde tanımlanan prematür membran rüptürü (PPROM), gebeliklerin %8-10'unda görülürken; 37. gebelik haftasından önce gelişen membran

rüptürü yani preterm prematür membran rüptürü (PPROM), preterm gebeliklerin %2-4'ünde izlenen bir obstetrik komplikasyon olup, preterm doğumların %30-40'undan sorumludur (1,2). Preterm membran rüptürlü hastaların büyük bir kısmında 24-48 saat içerisinde spontan eylem başlarken (3,4), diğer bir kısmında ise gebeliğin viabilitesi yönünden konservatif takip ve tedavi alternatifleri gündeme gelmiştir. Bununla beraber PPROM tanısı almış hastalarda uygulanabilecek optimal tedaviler konusunda bir görüş birliği yoktur. Konservatif tedaviler, ancak ilerlemiş eylem, fetal distress veya enfeksiyonu olmayan hasta grubunda fetal akciğer maturasyonu için zaman kazanmak ve perinatal mortaliteyi azaltmak amacıyla güvenli bir tedavi alternatifi olabilir (6,9).

Konservatif tedavi planlanan membran rüptürlü hastalarda fetomaternal enfeksiyonun ve fetal iyilik halinin yakın takibi ve en uygun doğum zamanı ile şeklinin planlanması her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken noktalar. Son yıllardaki bir çok çalışmada bu hasta grubunda enfeksiyöz komplikasyonların azaltılması ve membran rüptüründen doğuma kadarki latent periyodun azaltılmasında antibiyotik profilaksisinin olumlu etkilerinden bahsedilmektedir (5-11). Fakat önerilen antibiyotik profilaksisi uygulamalarının şekli ve uygulama süreleri konusundaki tartışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada, PPROM tanısıyla konservatif tedavi planlanan gebelerde membran rüptüründen doğuma kadar devamlı antibiyotik profilaksisi uygulaması ile aynı dönemde antibiyotik profilaksisinin daha kısa süreli ve aralıklı uygulamasının fetomaternal enfeksiyon ve de maliyet yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Kasım 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler Servisi'ne preterm prematür membran rüptürü tanısıyla yatırılan, eylemde olmayan, fetal distress bulunmayan, klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon bulgusu taşımayan 26-35 gebelik haftasındaki 105 gebe konservatif tedavi planlanarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yapılacak takip ve tedaviler konusunda bilgilendirilip onayları alındıktan sonra çalışma grupları oluşturuldu.

Yatışında fetomaternal enfeksiyon bulguları, fetal distress, vajinal kanama tespit edilenler; gebeliğin indüklediği hipertansiyon, diabet, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve fetal anomaliler gibi diğer obstetrik problemleri olanlar; hospitalizasyon öncesi tedavi görmüş olanlar ve membran rüptüründen sonraki 48 saat içinde doğum yapanlar çalışma dışı tutuldu.

Hastalarda bimanuel pelvik muayeneden kaçınıldı ve membran rüptürü tanısı, steril spekulum muayenesi ile ferning testi, nitrazine testi ve valsalva manevrası sırasında amniyon akışının gözlenmesiyle kondu. Bu ilk muayene sırasında serviko-vajinal kültürler ve idrar

kültürleri alındı, servikal akıntıdan alınan fresh preparatların mikroskopik incelemesi yapıldı. Vital bulgular, koryoamniyonit yönünden klinik muayene, uterin aktivite ve fetal distressin tespiti için elektronik fetal kalp atım monitörizasyonu, gestasyon yaşının teyidi ve amniyon mayi volümünün değerlendirilmesi için ultrasonografi hastaların yatışında yapıldı. Gebelik haftasının tayini için Naegele formülü ile birlikte ultrasonografide bipariyetal çap (BPD), femur uzunluğu (FL), abdominal çevre (AC) ölçümlerinden yararlanıldı. Amniyon sıvı miktarı, amniyotik sıvı indeksi yöntemi ile değerlendirildi. Laboratuvar testleri içerisinde idrar ve serviko-vajinal kültürlerle ek olarak tam idrar analizi, beyaz küre, C-reaktif protein (CRP) tetkikleri yapıldı.

İlk muayene ve tetkiklerinde enfeksiyona ait semptom ve bulguları olmayan, yeterli amniyon mayi völümüne sahip ve nonstress testinde (NST) kontraksiyonu olmayan 105 preterm prematür membran rüptürlü (PPROM) hasta randomize olarak iki gruba ayrılıp ekspektan tedavi planı içerisinde izleme alındı. Her iki gruba da mutlak yatak istirahati, günlük 3000 cc hidrasyon, fetal akciğer maturasyonunun hızlandırılması amacıyla 48 saat süreyle 2X6 mg/gün deksametazon ve uterin aktivite gözlenen hastalarda ritodrin veya nifedipin ile tokolitik tedavi uygulandı.

Hastalar dosya numaralarının tek veya çift oluşuna göre randomize olarak iki gruba ayrıldı. 54 hastadan oluşan Grup 1'e kliniğimize gelişinden doğuma kadar ampisilin 4X1 gr/gün oral olmak üzere "devamlı antibiyotik profilaksisi" uygulanırken; 51 hastanın oluşturduğu Grup 2'e antibiyotik profilaksi, "kısa süreli ve aralıklı" olarak uygulandı ve PPROM sonrası sadece ilk 48 saat boyunca aynı doz ampisilin ile verildi. Bu grupta doğum olmadığı takdirde 35. gebelik haftasına kadar, fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacıyla devam edilen haftalık steroid tedavileri sırasında da sadece 48 saatlik periyotlar halinde aynı antibiyotik profilaksisi tekrarlandı.

Her iki grup, maternal enfeksiyon yönünden günlük klinik muayene (uterin hassasiyet ve iritabilite, kokulu ve renkli lökore, kosto-vertebral açı hassasiyeti, $\geq 38^{\circ}\text{C}$ aksiller ateş, ≥ 120 atım/dakika maternal taşikardi ve ≥ 160 atım/dakika fetal taşikardi bulgularına dikkat edilerek), 6 saat arayla vital bulguların tespiti, günlük beyaz küre, fetal hareketlerin sayımı ve NST ile takibe alındı. Elektronik fetal kalp atım traseleri her defasında 20 dakika boyunca yazdırılıp bu süre içerisinde en az 15 saniye süren ve base-line atımdan 15 atım/dakika fazla olan en az iki akselerasyonun varlığında NST reaktif kabul edildi. Bu kriterler dışında şiddetli variable deselerasyonların ve geç deselesasyonların varlığı veya başlangıç traseleri normalden 160 atım/dakika ve üzerinde devamlı fetal taşikardinin gelişmesi nonreaktif NST ve fetal distress olarak değerlendirildi.

Başta koryoamniyonit olmak üzere maternal enfeksiyon tanısı şu kriterlerden 2 yada daha fazlasının varlığıyla kondu: $\geq 20.000/\text{mm}^3$ lökositöz, uterin hassasiyet

ve iritabilite, kötü kokulu vajinal lökore, ≥ 120 atım/dakika maternoal taşikardi ve ≥ 160 atım/dakika fetal taşikardi.

İzlemi sırasında enfeksiyöz komplikasyon gelişen hastalarda kültürler tekrarlandı ve antibiyogramlarına göre spesifik tedavi başlandı. Doğum zamanı ve şekli, fetal iyilik hali, akciğer matürasyonu, ciddi maternoal enfeksiyon, durdurulamayan, ilerlemiş eylem veya ≥ 37 hafta gestasyon yaşına erişmiş olma kriterlerine göre her hasta için ayrı ayrı planlandı. Doğum sonrası 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum ağırlıkları, doğum sırasındaki gestasyon yaşı ve latensi periyodu kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yenidoğanları, neonatal sepsis, respiratuvar distress sendromu (RDS), pnömoni ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi neonatal komplikasyonlar ve perinatal mortalite yönünden hastanemiz yenidoğan servisinde klinik ve vital bulgular, lökosit sayısı, lökosit formülü, gastrik sıvı ve kan kültürleriyle takip edildi.

Her iki grup için maternoal yaş, parite, doğumdaki gestasyon yaşı, latensi periyodu, NST takipleri, maternoal enfeksiyon oranları ve enfeksiyon ajanları, yenidoğanların doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, yenidoğanlardaki enfeksiyon oranları ve enfeksiyon ajanları ile perinatal mortalite oranları tespit edildi.

Elde edilen veriler, SPSS bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel anlamlılık yönünden "Student t-testi" ve "Ki-kare testi" ile değerlendirildi. Ayrıca uygulanan antibiyotik profilaksisi yöntemlerinin "maliyet analizleri (cost-effectivity)" Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Veriler tablo ve grafiklerde ortalama \pm SD olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hasta gruplarının özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çalışma grupları maternoal yaş, PPROM'deki gestasyon yaşı ve parite yönünden benzerdir.

Gruplardaki ortalama anne yaşı 26 olup en küçük anne yaşı 17, en büyük anne yaşı 42'dir. En fazla 20-30 yaş dilimi içinde EMR'ne rastlanmıştır ki bu yaş dilimi seksüel aktivite yaşı ve en sık doğum yaşı dönemidir, anamnez de bunu desteklemektedir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi her iki grupta hastaların %40'ından fazlası multipardır.

Devamlı antibiyotik profilaksisi alan grupta ve aralıklı antibiyotik profilaksisi alan gruptaki hastaların membran rüptüründen doğuma kadarki latensi periyodları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamadı. Her iki grubun doğumdaki gestasyon yaşları sırasıyla 33.8 ± 2.9 hafta ve 34.0 ± 3.0 hafta olarak saptandı.

Maternoal enfeksiyon yönünden gruplar incelendiğinde aralıklı antibiyotik profilaksisi alan grupta maternoal enfeksiyon oranı %20' iken devamlı antibiyotik profilaksisi

Tablo 1. Hasta gruplarının özellikleri

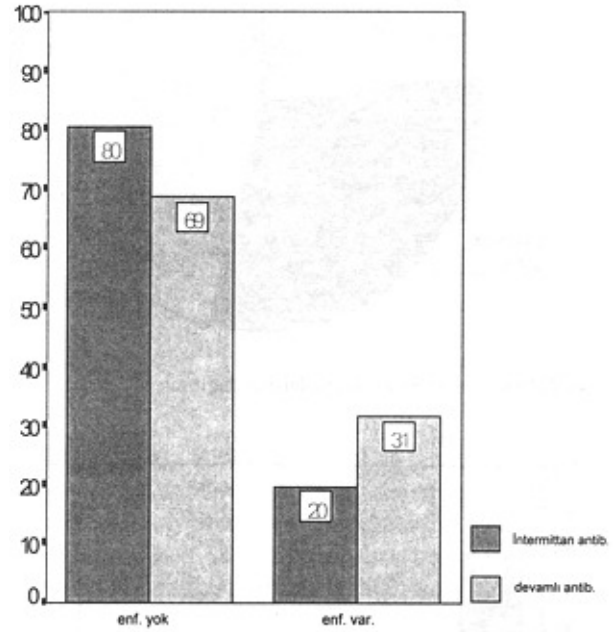
	Grup 1 (n: 54) (ortalama \pm SD)	Grup 2 (n: 51) (ortalama \pm SD)	p
Maternoal yaş (yıl)	26,5 \pm 5,8	26,0 \pm 5,7	▲AD
Gebelik yaşı (hafta)			
- Yatışında	31,2 \pm 2,6	31,3 \pm 2,0	AD
- Doğumda	33,8 \pm 2,9	34,0 \pm 3,0	AD
Latensi Periyodu (gün)	17,8 \pm 2,7	19,0 \pm 3,2	AD

▲ AD : Anlamlı değil

Tablo 2. Olguların parite dağılımları

Parite	Grup 1(n:54)	Grup (n:51)	P
Nullipar	%35	%27,4	*AD
Multipar	%40,7	%47	AD
Grandmultipar	%24	%25,4	AD

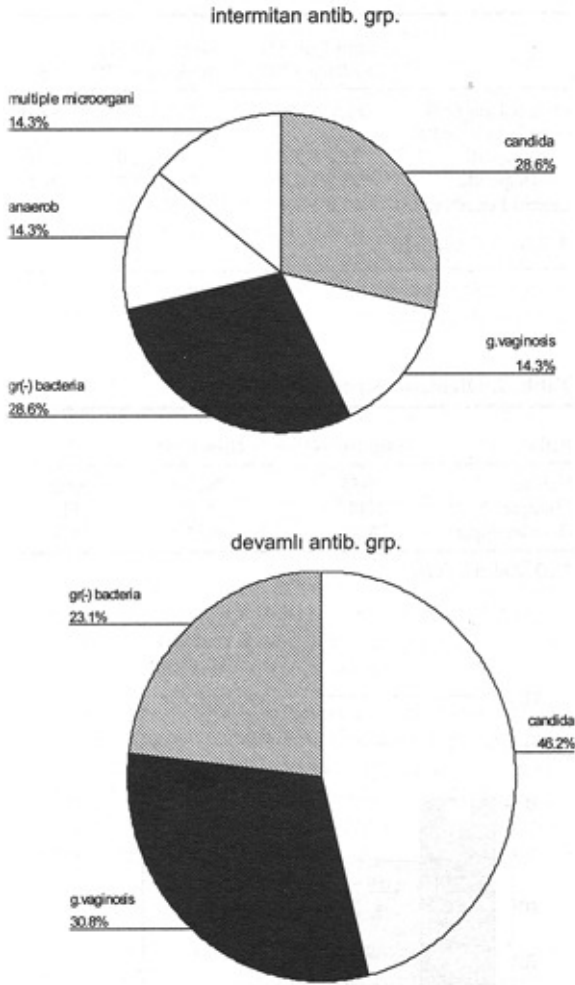
*AD: Anlamlı değil



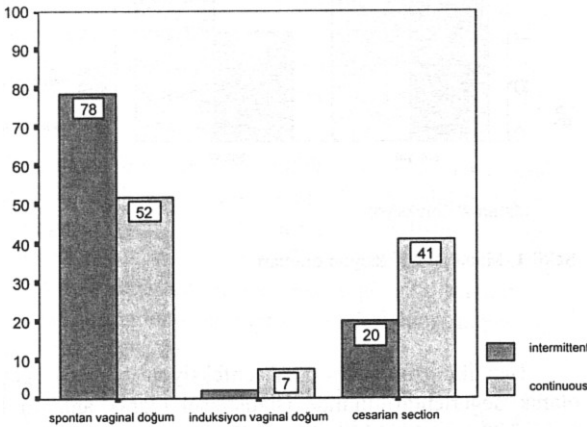
Şekil 1. Maternoal enfeksiyon oranları.

uygulanan grupta bu oran %31 gibi daha yüksek olarak gözlemlendi (Şekil 1).

Her iki grupta maternoal enfeksiyon oranları, genel olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle birlikte ($p > 0.05$), doğuma kadar devamlı



Şekil 2. Maternal enfeksiyon ajanlarının dağılımı.



Şekil 3. Hastaların doğum şekline göre dağılımı.

antibiyotik verilen grupta özellikle candida türleri ve gardnerella vaginalis gibi fırsatçı mikroorganizmalar ile süperenfeksiyonların önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (Şekil 2).

Her iki grupta da %8 oranında serviko-vajinal enfeksiyona eşlik eden üriner traktus enfeksiyonu gözlemlendi.

Hastaların doğum şekillerine göre dağılımı incelendiğinde, devamlı antibiyotik alan grupta sezaryen oranı %41, aralıklı antibiyotik alan grupta %20 olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Devamlı antibiyotik alan gruptaki sezaryen oranının istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek olmasının, bu grupta maternal enfeksiyonun daha sık gözlenip daha fazla doğum indüksiyonuna gidilmesine; daha fazla fetal distress endikasyonu ile sezaryen planlanmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu bulgu da devamlı antibiyotik profilaksisi verilen grupta maliyeti arttıran nedenlerdendir. Doğum şekillerine göre dağılım Şekil 3'de gösterilmiştir.

Yenidoğan parametreleri incelendiğinde doğum ağırlıkları ve 7'nin altında 1. ve 5. dakika Apgar skorları yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

Her iki gruptaki yenidoğan enfeksiyon oranları benzer olup, devamlı antibiyotik profilaksisi alan grupta %5.5, aralıklı antibiyotik profilaksisi alan grupta %5.8 olarak tespit edildi (Şekil 4). Yenidoğanlarda tespit edilen enfeksiyonlar, her iki grupta da kan kültürleriyle tanı alan başta E.coli ve Klebsiella olmak üzere gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis vakalarıdır. Sadece bir yenidoğanda (aralıklı antibiyotik profilaksisi alan grupta) nekrotizan enterokolit de klinik tabloya eşlik etmiştir. Bu yenidoğanların tedavileri uygun parenteral antibiyotiklerle yenidoğan ünitesinde yapılmıştır.

Gruplardaki perinatal mortaliteye bakıldığında sadece aralıklı antibiyotik profilaksisi alan grupta bir neonatal ölüm gözlemlendi. Bu hastada 26.gestasyon haftasında membran rüptürü sonrası maternal enfeksiyon ve fetal distress tanılarıyla doğum indüksiyonu yapılmış, vajinal yolla doğum ağırlığı 750 gram ve 1. dakika Apgar skoru 1 olan bir kız bebek doğurtulmuş ve yenidoğan, erken neonatal dönemde immatürite nedeniyle kaybedilmiştir. Her iki grupta da neonatal enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle mortaliteye rastlanmamıştır.

Her iki grupta uygulanan antibiyotik profilaksisi yöntemleri için maliyet analizi yapıldı (Tablo 4) (Şekil 5).

Devamlı antibiyotik profilaksisi uygulanan grupta antibiyotik tedavisinin maliyeti, aralıklı ve kısa süreli antibiyotik profilaksisi verilen gruptaki maliyetten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).

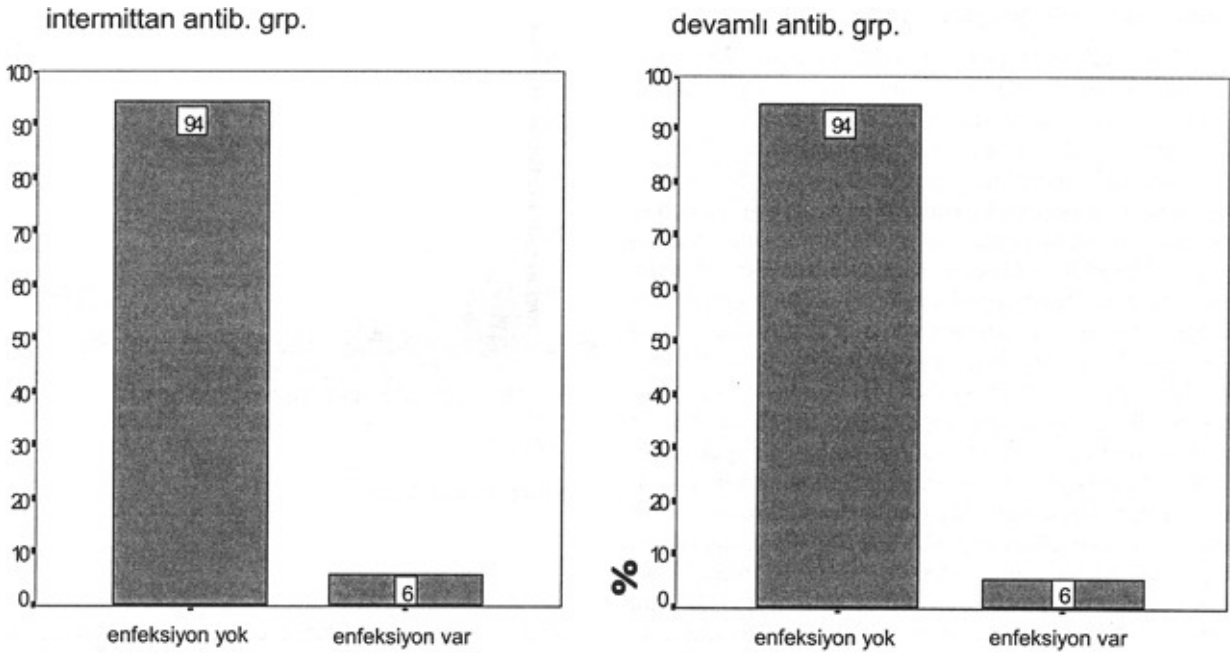
Tartışma ve Sonuç

Erken membran rüptürü, büyük klinik önemi olan obstetrik problemlerin başında gelmektedir. EMR'nin miadın-

Tablo 3. Yenidoğan parametreleri

Gruplar	Doğum Ağırlığı (ortalama ± SD)	Apgar < 7				Enfeksiyon Oranları		Perinatal Mortalite	
		1. dakika		5. dakika		No	%	No	%
		No.	%	No.	%				
Grup 1 (n:54)	2327 ± 672gr	24	% 44	5	% 9,3	3	% 5,5	0	0
Grup 2 (n:51)	2395 ± 660gr	18	% 35	3	% 5,8	3	% 5,8	1	% 2
P	*AD	AD		AD		AD		AD	

*AD: Anlamlı değil

**Şekil 4.** Yenidoğan enfeksiyon oranlarının dağılımı.

da veya miada yakın gebelerde olduğunda komplikasyon oranı azaldığı halde prematüre gebeliklerde daha ağır seyrettiği, daha çok fetal ölümler ve maternal morbiditeyle sonuçlandığı görülmektedir. PPRM'de maternal morbiditenin başında koryoamniyonit gibi enfeksiyöz komplikasyonlar gelirken, perinatal morbidite ve mortalitenin nedeni genellikle RDS ve neonatal sepsistir. Lubchenco ve arkadaşları, komplike olmamış PPRM'lü gebelerin yenidoğanlarında neonatal sepsisin diğer yenidoğanlara göre 10 kez arttığını tespit etmişlerdir (9 -16). Benzer şekilde PPRM gelişen gebelerde, özellikle de gestasyonel yaş küçüldükçe ve latensi periyodu uzadıkça koryoamniyonit insidansı artmaktadır. Koryoamniyonit tüm gebeliklerde %0,5-1 oranında görülürken, PPRM'de koryoamniyonit sıklığı %71'e kadar çıkabilmektedir (23).

Son yıllarda yapılan prospektif randomize çalışmalar ve metaanalizler PPRM tanılı gebelerde konser-

vatif tedavi planı içinde antibiyotik kullanımının, maternal ve neo-natal enfeksiyonu, respiratuvar distress sendromunu, intraventriküler kanamayı ve perinatal mortaliteyi azalttığı yönünde veriler sunmaktadır (10,11,17,24).

Preterm prematür membran rüptüründe reproduktif traktus enfeksiyonu, bu obstetrik problemin primer nedeni olabileceği gibi, PPRM'ne sekonder de gelişebilir. Serviko-vajinal enfeksiyona üriner sistem enfeksiyonu da eklenerek enfeksiyöz morbiditeyi artırabilir. Çalışmamızda da serviko-vajinal enfeksiyonlu hastaların %8'inde alt ve/veya üst üriner sistem enfeksiyonlarının tabloya eşlik ettiğini gözledik. Bu nedenle konservatif tedavi planlanan bu tür hastaların genital enfeksiyonlar yönünden olduğu kadar üriner enfeksiyonlar yönünden de iyi monitörize edilmesi gerektiği kanısındayız.

PPROM tanılı gebelerde maternal antibiyotik profilaksisi hakkında son yılların en geniş çalışması, Çocuk

Tablo 4. Maliyet analizi (Cost- Effectivity)

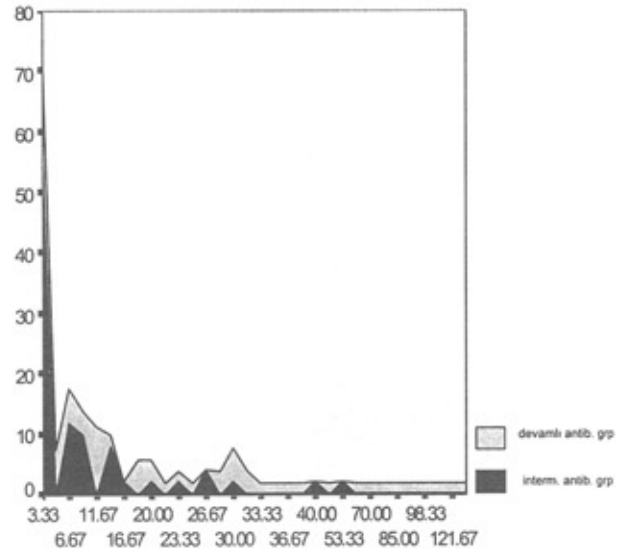
	Grup 1 (ortalama ± SD)	Grup 2 (ortalama ± SD)	p
*Maliyet	7.118.519 ± 54 TL (29.6 ± 33.9\$)	2.227.451 ± 51 TL (9.28 ± 10.35\$)	0.001

*1998 yılı ilaç fiyatlarına göre maliyet hesaplanmıştır.

Sağlığı ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü'nün (NICHD) finanse ettiği, 24-32 gestasyon haftasındaki PPRM tanımlı gebelerde intravenöz ve oral ampisilin/eritromisin tedavisine ilişkin çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada, PPRM sonrası ilk 48 saat intravenöz ampisilin ve eritromisin tedavisi sonrası 5 gün süreyle devam edilen oral amoksisilin ve eritromisin kombinasyonu, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları, antibiyotik tedavisinin hem Grup B Streptokok pozitif hem de negatif olan hastalarda latent periyodu uzattığı, koryoamnionit, kompozit infant morbiditesi ve gestasyonel yaşa bağlı diğer morbiditeleri azalttığını göstermektedir (24).

Literatürlerde, preterm prematür membran rüptüründe antibiyotikler, steroidler ve tokolitik ajanlarla yapılacak adjuvan tedavilerin başarısından söz edilmekle birlikte bu tedavilerin, özellikle de antibiyotik profilaksisinin süresi ve şekli hakkında görüş birliği yoktur. Bu gebelerde ideal antibiyotikler, dozları ve kullanım süreleri ile ilgili, son literatürlerde Brian M. Mercer ve arkadaşlarının çalışmaları ilgi çekicidir. PPRM'de oral antibiyotik tedavilerinin yetersiz olduğunu, maternal enfeksiyon ve doğumu geciktirdiği halde maternal ve infant morbiditesini azaltmadığını, aynı şekilde çok kısa süreli intravenöz tedavilerin de yetersiz kalabileceğini bildirmişlerdir (14). Ampisilin ve geniş spektrumlu penisilinlerle yapılan kısa süreli antibiyotik profilaksileri de mukayese edilmiş olup geniş spektrumlu antibiyotiklerle yapılan tedavinin, latensi periyodunun uzatılması ve neonatal komplikasyonların azaltılmasında daha etkin olduğunu göstermişlerdir (18,20). Bu çalışmalarına dayanarak Mercer ve arkadaşları, PPRM sonrası ilk 48 saat boyunca parenteral ampisilin ve eritromisin tedavisini takiben oral amoksisilin ve eritromisinle 5 günlük idame tedavisini, bu hastalarda optimal antibiyotik kullanım şekli olarak önermektedirler (19,20). Bu amaçla, PPRM sonrası ilk 48 saat boyunca intravenöz ampisilin (4x2 gr. doz) ve eritromisin (4x250 mg. doz) kullanımını takiben oral amoksisilin (3x250 mg. doz) ve oral eritromisin baz (3x333 mg. doz) ile 5 günlük idame tedavisi uygulanmıştır. Bu şekilde agresif intravenöz tedaviyle başlayıp geniş spektrumlu oral tedaviyle devam edilen kısa süreli maternal antibiyotik profilaksisiyle infantlarda respiratuvar distress, nekrotizan enterokolit, pnömoni ve diğer morbiditelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu ve gebeliğin anlamlı bir biçimde uzatılabildiğini bildirmişlerdir (21).

PPROM'de kısa ve uzun süreli antibiyotik profilaksilerini karşılaştıran diğer bir çalışmada, Spitzer ve arkadaşları, bizim çalışmamıza benzer şekilde bir grup



Şekil 5. Maliyet dağılımı.

hastaya PPRM'den doğuma kadar devamlı antibiyotik verirken; diğer bir gruba PPRM sonrası ilk 3 gün boyunca ve haftalık kortikosteroid uygulamaları sırasında 3 günlük periyodlar halinde antibiyotik profilaksisi vermişlerdir. Kısa süreli ve periyodik antibiyotik uygulanan grupta neonatal enfeksiyon riskinin, devamlı antibiyotik uygulamasının PPRM'de cost-ineffective olduğunu göstermişlerdir (25). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla uyumlu olup PPRM'den doğuma kadar uzun dönemli maternal antibiyotik kullanımının, kısa süreli antibiyotik profilaksisine bir üstünlüğü olmadığını ve bu uygulamanın tedavi maliyetini yükselttiğini desteklemektedir.

Antibiyotik tedavisi verilecek hastaların uygun seçilmemesi, dirençli mikroorganizmalarla süperenfeksiyonları ortaya çıkarabilir. Bu gebelerde antibiyotik kullanımını, febril cevabı baskılayarak daha az sıklıkta klinik kor-yoamniyonit tanısı konmasına neden olabilir. Bu durumda klinik spektrum değiştiği halde patolojik süreç değişmemiştir. Yenidoğan yönünden bakıldığında, maternal antibiyotik uygulamasına bağlı kalıcı neonatal antibiyotik seviyeleri, negatif neonatal kültürler neden olarak neonatal sepsis tanısını güçleştirebilir (20,21). Uygunuz

antibiyotik kullanımı hem annede hem de yenidoğanda iyatrojenik morbiditeyi artırabileceği gibi tedavi maliyetinin de artmasına neden olacaktır (3,4,14,25). Benzer şekilde çalışmamızda da doğuma kadar devamlı antibiyotik kullanılan hasta grubunda fırsatçı mikroorganizmalarla süperenfeksiyonların geliştiğini ve antibiyotik tedavisi maliyetinin diğer gruba göre 3 kattan fazla arttığını gözledik. Elde ettiğimiz sonuçlar, PPRM'den doğuma kadar devamlı antibiyotik profilaksisinin, kısa dönemli ve intermitten profilaksiye maternal ve neonatal enfeksiyöz morbiditeler yönünden bir üstünlüğü olmadığını göstermiş olup, bu yöntemin "cost-effective" olmadığı sonucuna varılmıştır.

Preterm prematür membran rüptürünün izlem ve tedavisinde ana amaç, öncelikle tanıyı hastada enfeksiyon riskini artırmadan koymak ve hastayı enfeksiyon, fetal distress ve doğum zamanı açısından değerlendirmektir. Mevcut ve olası komplikasyonları dikkatli kollamak, komplikasyonların varlığında takibi gebelik yaşına göre kişiselleştirmek ve tedavi maliyetini de göz önüne alarak antibiyotikler, steroidler ve tokolitik ajanlarla uygun adjuvan tedavileri planlamak kanımızca PPRM'de en uygun yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. G.Larry Maxwell. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Survey* 1993;48(10): 576-83.
2. Naeye RL, Peters EC. Cause and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980; 1: 192-9.
3. Ismail MA, Yang SL, Abusharif BS, et al. Immunoglobulins in prolonged ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 390-8.
4. Gunn GS, Mishell DR, Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 469-81.
5. James A McGregor, Janice I French. Use of antibiotics for preterm premature rupture of membranes: Rationales and results. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19 (2): 327-40.
6. Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery and Group B-Streptococcus colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141: 187-98.
7. Gravett MG, Nelson HP, DeRoven T, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcomes. *JAMA*, 1986;256: 1899-912.
8. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150: 965-70.
9. Cederqvist LL, Francis LC, Zervoudakis IS, et al. Fetal immune response following prematurely ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 321-31.
10. Mead PB. Management of the patients with premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 1980; 7:243-56.
11. Johnson J.W.C, Daikoku N.H, Niebyl J.R et al. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1981;57: 547-59.
12. Wilson JC, Levy DC, Wilds PC. Premature rupture of membranes prior to term: Consequences of non-intervention. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 601-18.
13. Morretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management premature rupture of membranes in mid-trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 390-8.
14. Brian M Mercer, Rani Lewis. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes, diagnosis and management. *Infec Dis Clin North Am* 1997; 11 (1): 177-94.
15. Yücel N, Yücel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1997; 76 (6): 532-5.
16. Gerald B Merenstein, Leonard E Weisman. Premature rupture of membranes: Neonatal consequences. *Semin Perinatol* 1996; 20(5): 375-80.
17. Romero R, Scioscia AL, Edberg SC, et al. Use of parenteral antibiotic therapy to eradicate bacterial colonization of amniotic fluid in premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 155-75.
18. Brian M. Mercer, Kristopher L. Arheart. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20(5): 426-38.
19. Malee MP. Expectant and active management of preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19(2): 309-15.
20. Brian M, Mercer MD. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41(2): 461-8.
21. Brian M Mercer, Menachem Miodovnik, Gary R. Thurnau, Robert L Goldenberg, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997; 278 (12): 989-95.
22. Nicholas M. Fisk. Modifications to selective conservative management in preterm premature rupture of the membranes. *Obst Gynecol Survey* 1988;43(6): 328-34.
23. Kitzmiller JL. PPRM and Preterm Birth: Causes and Prevention and Management New York MacMillan, 1984; 298-322.
24. Ohissen A. Treatment of PPRM: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 890-906.
25. D. Spitzer, M. Zajc, J. Rucker, A. Gregg. Antepartum antibiotic treatment and subsequent neonatal morbidity in patients with preterm premature rupture of membranes. *Int. J. Experiment. Clin. Chemotherapy*, 1993; 6 (1): 35-8.