



Preterm Prematür Membran Rüptürü ile Komplike Gebeliklerde Amniyotik Membran İyileşmesi

Amniotic Membrane Resealing at Pregnancies Complicated with Preterm Premature Rupture of Membranes

Muhammet Serhat Yıldız¹, Emre Ekmekci²

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Alanya; ²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Ünitesi, Şanlıurfa, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Our aim was to describe amniotic membrane resealing rates after at pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 20–34 weeks gestation. Also factors associated with resealing are evaluated.

Material and Method: Singleton pregnancies complicated with PPRM between 20–34 weeks gestational age and who were followed in clinic are included in the study. Definition of spontaneous amniotic resealing rates after PPRM was the primary aim. Detection of optimal latency time of amniotic resealing was the second aim. Obstetric outcomes are analyzed at resealed and non-resealed groups.

Results: Total 114 patients are included in the study. 16 of them were at prior to 24 weeks pregnancy during membrane rupture and 98 were between 24 and 34 weeks. Amniotic resealing is detected at seven cases. All resealing cases occurred in first week after membrane rupture. The resealed group had longer duration times and better neonatal outcomes.

Conclusion: Great efforts have been done to heal the amniotic membranes after membrane rupture. However, still there is not a success on this area. Spontaneous amniotic membrane resealing seems the best chance after PPRM.

Key words: preterm premature rupture of membranes; pregnancy outcome; amniotic healing

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç 20–34 hafta arası preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ile komplike olan gebeliklerde amniyotik membran iyileşme oranlarını tanımlamaktır. Ayrıca iyileşme ile ilgili faktörler de değerlendirildi.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 20–34 hafta arası PPRM ile komplike ve klinikte takip edilen tekil gebelikler dahil edildi. Primer amaç PPRM sonrası spontane amniyotik iyileşme oranlarının tanımlanması idi. Amniyotik iyileşme için en iyi bekleme süresinin tespiti

ikinci amaç olmuştur. Obstetrik sonuçlar tekrar spontane amniyotik iyileşme olan ve olmayan gruplarda analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 114 hasta dahil edildi. Bunlardan 6 tanesinde membran rüptürü sırasında gebelik yaşı 24 hafta öncesi ve 98'inde ise 24 ila 34 hafta arasıydı. Yedi vakada spontane tekrar amniyotik iyileşme meydana geldi. Hepsini membran rüptüründen sonraki ilk hafta içerisinde meydana gelmişti. Spontane membranöz iyileşme olan grupta daha uzun gebelik süreleri ve daha iyi yenidoğan sonuçları izlendi.

Sonuç: Membran rüptürü sonrası amniyotik membranları iyileştirmek için büyük çabalar sarf edilmiştir. Ancak yine de bu alanda her hangi bir başarı sağlanamamıştır. Spontane amniyotik membran iyileşmesi PPRM sonrası bu hasta grubu için en iyi şans gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: preterm prematür membran rüptürü; gebelik sonucu; amniyotik iyileşme

Giriş

Preterm prematür membran rüptürü (PPROM), gebeliklerin yaklaşık %1–3'ünde meydana gelmektedir ve erken doğumların önde gelen nedenidir. Aktif doğum eyleminin başlamadığı durumda 37. gebelik haftasından önce meydana gelen membranların yırtılması olarak tanımlanmaktadır¹. Konservatif tedavi, PPRM'da 24–34 hafta arasında önerilen yöntem şeklindedir. Eğer PPRM 34. gebelik haftasında veya daha sonrasında ortaya çıkarsa gebeliğin sonlandırılması önerilen tedavidir. 24 haftadan küçük gebeliklerde PPRM yönetimi, yenidoğanda kötü prognozla seyretmesi ve maternal koryoamniyonit riski nedeniyle

İletişim/Contact: Muhammet Serhat Yıldız, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 07400 Alanya, Türkiye • **Tel:** 0505 549 01 78 • **E-mail:** m.serhatyildiz@hotmail.com • **Geliş/Received:** 4.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 16.02.2021

ORCID: Muhammet Serhat Yıldız, 0000-0002-9321-5320 • Emre Ekmekci, 0000-0003-2494-3073

karmaşık bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda, ailenin kötü prognoz hakkında bilgilendirildikten sonra gebeliğin sonlandırılması ya da konservatif tedavi uygulanabilir.

Prematürite ne kadar fazla olursa, neonatal morbidite ve mortalite de o kadar artmaktadır. Prematürite ile ilişkili majör neonatal morbiditeler; pulmoner hipoplazi, respiratuar yetmezlik, neonatal intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi, ekstremitte şekil defektleri, nekrotizan enterokolit, neonatal yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, yenidoğan anemisi ve serebral palsidir². PPRM sonrası gebeliklerin konservatif tedavisi sırasında maternal ve fetal enfeksiyonlar görülebilir. Bu özellikle maternal sepsis ile sonuçlanabilecek ve majör morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek koryoamniyotik için geçerlidir³.

PPROM sonrası amniyotik sıvı miktarı maternal ve neonatal prognoz için önemli bir faktördür. Ultrasonografideki daha yüksek ortalama amniyotik sıvı hacmi, doğum zamanının ertelenmesi ve daha iyi yenidoğan sonucu ile ilişkilidir⁴. Fetal membranlar, ikinci ve üçüncü trimesterde üç katman halinde (amniyon, koryon ve desidua) oluşur. Amniyon mayi hem fetusu çevresel fiziksel etkenlerden korur hem de fetal hareketlere olanak sağlayan bir alandır⁵. Neonatal prognozu iyileştirmek için PPRM sonrası tedavi sırasında amniyotik sıvı seviyelerinin yükselmesi için birçok farklı yöntem denenmiştir. 1979'dan itibaren rüptüre fetal membranları iyileştirmek için fibrin yapıştırıcısının klinik kullanımına ilişkin birkaç rapor vardır. Ancak hala rüptüre membranları iyileştirmek için onaylanmış etkili bir yöntem yoktur. PPRM sonrası zarları iyileştirmek için potansiyel tedaviler olarak in vivo çeşitli kan bileşenleri kullanılmıştır⁶.

PPROM spontane veya iatrojenik olarak gelişebilmektedir. Spontane PPRM genellikle enfeksiyona sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. İatrojenik PPRM, koryon villus örnekleme, amniyosentez veya fetoskopi gibi prenatal invaziv işlemlerden sonra ortaya çıkmaktadır. Membran defekti iatrojenik işlemlerden sonra spontane rüptürlere göre daha hafiftir. Enfeksiyon mevcutsa, PPRM ile doğum arasındaki gecikme süresi çok daha kısadır ve yenidoğan mortalite oranı sepsisi olmayanlara göre dört kat daha yüksek olmaktadır⁷. Amniyosentez sonrası subklinik amniyotik sızıntı, tanı konulana göre çok daha sıktır. Amniyosentezi izleyen PPRM genellikle kendi kendini sınırlar ve enfeksiyonun olmaması koşuluyla işlemden sonraki birkaç gün içinde kendiliğinden düzeldir⁸.

Kendiliğinden veya iatrojenik PPRM'dan sonra, devam eden gebeliklerde, vakaların %7,7 ile %9,7'sinde kendiliğinden "amniyotik iyileşme" bildirilmiştir⁹. Amniyosentez sonrası amniyon sıvısı sızıntısı olan kadınlarda, membranların kendiliğinden iyileşmesi yaygın olarak gözlenir ve aynı gebelik yaşlarında kendiliğinden membranların yırtılması durumlarıyla karşılaştırıldığında, perinatal kayıp riski büyük ölçüde daha düşüktür. Bu, fetal membranların tekrar iyileşme kapasitesine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar birçok çalışmada amniyosentez sonrası tekrar iyileşme oranları bildirilmiş olsa da, spontane membran rüptüründen sonra tekrar iyileşme oranları hakkında çok fazla veri yoktur. Bu retrospektif çalışmada, spontane membranöz iyileşme oranları ve spontane PPRM sonrası membranöz iyileşme ile ilişkili faktörleri tanımladık.

Materyal ve Metot

Araştırmanın Şekli

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışma, Şanlıurfa, Türkiye Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Retrospektif olarak toplanan veriler, 20–34 haftalar arasında, Eylül 2017 ile Ağustos 2018 arasında PPRM nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan elde edilmiştir. Hastalara ait verilerinin çalışmada kullanılmasına ait izin kurumdan alınmıştır (evrak no: 96537014–00–3876).

Araştırmanın Yeri ve Örneklem Seçimi

Kliniğimiz Türkiye'de en yüksek doğum sayısına sahip ve yılda yaklaşık 40000 doğum ile yoğun bir tersiyer merkezdir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi hastaneye yatmış ve klinikte izlemi yapılan hastalardır. Ağır preeklampsi veya anormal obstetrik Doppler gibi PPRM ile ilgili olmayan endikasyonlar nedeniyle gebeliği sonlandırılan hastalar çalışmadan dışlandı. Çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Membran rüptüründen 24 saat sonra doğum kendiliğinden başlamış ise, preterm doğum olarak tanımlanmış ve çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klinik Değerlendirme

Membran rüptürünün teşhisi, amniyotik sıvının gelişinin doğrudan görülmesi veya şüpheli vakalar için plasental alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) (AmniSure®) testi ile konfirmasyon sonrası yapılmıştır.

PPROM tanısı sonrası hastalar kliniğe yatırılmıştır. Membran rüptürü 23 haftalık gebelik öncesi meydana gelmiş ise, gebeliğin sonlandırılması seçeneği sunulmuştur. Sadece devam eden gebelikler çalışma grubuna dahil edilmiş ve sonlandırılan gebelikler dahil edilmiştir. 23 hafta ve üzeri tüm gebelikler PPRM sonrası konservatif olarak izlenmiştir ve tedavi edilmiştir, klinikte takip edilmiştir. Acil endikasyonlar dışında tüm hastalar 34. gebelik haftasına kadar takip edilmiştir. “Spontane iyileşme” tanısı konulan hastalar, 10 gün hastanede yatış ve antibiyotik tedavisi sonrasında ayakta tedavi altına alınmıştır. 34. haftada elektif olarak sonlandırılmamışlar ve spontane doğumlara kadar takip edilmişlerdir.

Bu hastalarda “spontane iyileşme” tanısı günlük olarak amniyotik sıvının vajinal gelişiminin kesilmesinin izlenmesi ve spekulum muayenesinde amniyon mayı gelişiminin izlenmemesine dayanmıştır. Amniyotik sıvı sızıntısının durması tanısı hastanın öyküsüne, vajinal muayenelerin tekrarına ve amniyotik sıvının ultrasonografik olarak iyileşmesine dayanıyordu.

Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri, hastanede yatış ve doğumda gebelik yaşları, doğum endikasyonları ve her olgunun doğumuna kadar olan toplam takip süreleri kaydedildi. Amniyotik tekrar iyileşme oranları hesaplandı. Amniyotik iyileşme gelişen ve gelişmeyen olgular için yenidoğan sonuçları kaydedilmiştir. Yenidoğan doğum ağırlıkları, membran rüptüründen doğuma kadar geçen süreler amniyotik iyileşme olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Parametrik verilerin karşılaştırılması Medcalc Statistical Software programı (MedCalc Software, Ostend, Belgium) kullanılarak Student-t testi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı parametrelerin bildirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel veriler bildirilmiştir.

Sonuçlar

Bu süre zarfında toplam 137 olgu 20–34 haftalık gebelikte PPRM nedeni başvurmuştur. 15 hasta hastanede yatmayı reddetmiş ve 34. gebelik haftasından önce taburcu edilmiştir. Üç hastada anormal obstetrik Doppler ve fetal büyüme geriliği nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır. İki hastada ise ağır preeklampsi gebelik sonlandırılmıştır ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Üç gebelik ikiz gebelik idi ve çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 114 hasta çalışmaya dahil edildi. 16 olgunun gebelik yaşı 20 ile 24 hafta arasındaydı. 98 olgu başvuru sırasında 24–34 hafta arasındaydı (Tablo 1). Ortalama anne yaşı $28 \pm 2,6$ idi. Ortanca gravida üç (1–12) idi. Ortalama vücut kitle indeksi 25,4 idi. Ortalama doğum takip süresi $10,5 \pm 4,7$ gün (2–112 gün) idi.

Toplam yedi spontane amniyotik iyileşme olgusu saptandı (%6,1). Bunlardan biri 24 haftalık gebelik öncesinde, diğer altı vaka ise 24 haftalık gebelik sonrasında idi. Tüm amniyotik iyileşme olguları membran rüptüründen sonraki ilk haftada tespit edildi. Amniyotik sıvı sızıntısının kesilmesi, hastaneye yatıştan sonraki ilk 72 saat içinde saptanmıştır. Amniyotik spontane iyileşmenin geliştiği tüm olgular 10 gün klinikte takip edilmiş ve ultrasonografide amniyotik sıvı hacmindeki iyileşmenin saptanması sonrası taburcu edilmiştir. Bu hastalara ait obstetrik sonuçlar Tablo 2’de bildirilmiştir. Hepsisi canlı olarak doğmuştur ve bir olgu dışında tamamı term gebeliğe ulaşmıştır. Sadece bir olgu 30. Gebelik haftasında preterm doğum eylemi nedeniyle başvurmuştur. Spontan amniyotik iyileşme gelişen hastalarda doğum ağırlıkları diğerlerine göre anlamlı derecede yüksekti. Spontan amniyotik iyileşme gelişen hastalarda ortalama doğum ağırlığı 2871 gr iken, iyileşme olmayan olgularda 1647 gr idi. Fark Student-t testi

Tablo 1. Rüptürün başlangıcındaki gebelik yaşı ve tekrar kapanma oranları

	Kapanma oranı (n=7)	Kapanmama oranı (n=107)	n
20–24 hafta	1 (6,25 %)	15 (93,75 %)	16
24–34 hafta	6 (6,12 %)	92 (93,88 %)	98

Tablo 2. Rüptürü kapayan hastaların obstetrik sonuçları

	PPROM* haftası	Doğum haftası	Doğum ağırlığı (gram)	Takip süresi (hafta)
Vaka 1	22	38	3100	16
Vaka 2	29	39	3450	10
Vaka 3	27	39	2900	12
Vaka 4	32	38	3100	6
Vaka 5	24	30	1800	6
Vaka 6	30	38	2950	8
Vaka 7	29	37	2800	8

* PPRM, preterm prematür membran rüptürü.

uygulanarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Membran rüptürü sonrası doğuma kadar geçen süre amniyotik iyileşme olan grupta ortalama olarak $9,4 \pm 3,5989$ hafta iken, iyileşme olmayan grupta $2,9 \pm 0,7915$ hafta olmuştur. Aradaki fark Studen-t testi uygulanarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Tartışma

Fetal akciğer gelişiminin kanaliküler evresi yaklaşık 24–26 haftada tamamlanmaktadır ve bu evrenin tamamlanmış olması pulmoner hipoplaziyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için, amniyotik sıvı gebelikler için çok önemlidir¹⁰. Ayrıca PPRM, membran rüptürünün prematürite ile sıkı ilişkisinden dolayı obstetrik yönetimde en karmaşık konulardan biri olmaya devam etmektedir. Spontane amniyotik iyileşme, bu durumla komplike olan hastalar için hala en büyük avantajdır. Çalışmamızda PPRM'dan sonra amniyotik iyileşme oranı %6,1 idi. Bu grupta obstetrik sonuçlar diğerlerine göre anlamlı derecede daha iyiydi.

Spontane amniyotik iyileşme, özellikle doğum öncesi invaziv prosedürler nedeniyle gelişen PPRM sonrası uzun süredir bilinen bir antitedir. Bununla birlikte, intrauterin cerrahi prosedürlerin daha yaygın kullanılmasıyla birlikte, PPRM sonrası zarları iyileştirme çabaları yoğunlaşmaktadır. Fetal membranların fetoskopi sonrası spontane iyileşme kabiliyeti vaskülarite eksikliği nedeniyle sınırlı gözükmektedir. Bununla birlikte, amniyosentez sonrası amniyotik sıvı kaçağı genellikle kendi kendini sınırlar ve enfeksiyon olmaması şartıyla işlem sonrası birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir⁸. Bu iki ayrı prosedürden sonra membran iyileşmesi hakkındaki bu değişimin, membranlardaki kusurun boyutu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Spontane rüptürlerden sonra amniyotik iyileşme sıklığının az olmasının nedeni membranlardaki daha büyük hasar nedeni ve de spontane PPRM durumunda enfeksiyonun varlığı nedeni olabilir.

Aslında, amniyotik membran defektlerinin aktif iyileşmesi, hayvan modellerinde *in vitro* olarak gösterilememiştir¹¹. Bununla birlikte, amniyotik sıvı sızıntısı gizlenebilir veya membranlar, fetal membran seviyesindeki aktif bir iyileşme mekanizması yerine, uterusun myometrial ve yaprak döken katmanlarında retraksiyon ve kayma veya skarlanma ile tekrar kapanabilir¹². Çalışmamızdaki tüm spontane iyileşmeler membran rüptüründen sonraki ilk haftada tespit edildi. Sızıntı, membran rüptürü sonrası birkaç gün içinde durdu.

Uzun süre izlenen olgularda daha sonraki süreçlerde amniyotik iyileşme saptanmamıştır. Bu rüptür bölgesinde retraksiyon veya skar ile iyileşme hipotezini destekler.

Sonuçlarımız membran rüptürü sonrası “amniyotik iyileşmenin” avantajlı bir tablo olduğunu göstermektedir. Membran rüptürü anındaki gebelik yaşı, amniyotik spontane iyileşme ihtimali ile ilişkili görünmemektedir. Yenidoğanlarda ortaya çıkan sonuçlar, tekrar sızmadan sonra düzeldi. Spontane doğum için daha uzun süre geçiyor olması amniyotik iyileşme gözlenen hastalarda enfeksiyon bulunmamasını destekler görünmektedir.

Çalışmamızın majör limitasyonları retrospektif tasarımı ve küçük çalışma popülasyonudur. Ayrıca, çalışmamızda sadece spontane PPRM hastalarının dahil olduğu, herhangi bir iatrojenik PPRM vakasının çalışmaya dahil olmadığı tekrar not edilmelidir.

Sonuç olarak, membran rüptürü sonrası spontane amniyotik iyileşme mekanizmalarını netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu şekilde membran kusurlarını *in vivo* olarak onarmak, mühürlemek veya iyileştirmek hedeflenmelidir. Fetal membranlardaki defektleri iyileştirmeye yönelik stratejiler PPRM ile ilişkili kötü sonuçları iyileştirecektir. Bu arada, hastaların membran rüptüründen sonraki 48–72 saat boyunca özellikle spontane membranöz iyileşme açısından gözlemlenmesi, özellikle 24 hafta öncesi membran rüptürü ile komplike gebeliklerde gebelik sonlandırma kararını vermeden önce yapılabilecek en iyi yönetim stratejisidir.

Kaynaklar

1. Goldenberg RL, Culhane JE, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371(9606):75–84.
2. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigöz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;33(1):38–42.
3. Kwak HM, Shin MY, Cha HH, Choi SJ, Lee JH, Kim JS, et al. The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes. *Placenta* 2013;34(4):346–52.
4. Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, et al. Previaible rupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;138(2):158–63.

5. Bryant-Greenwood G. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 1998;19(1):1–11.
6. Quintero RA, Morales WJ, Allen M, Bornick PW, Arroyo J, LeParc G. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): preliminary experience. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;181(3):744–9.
7. Cotton DB, Hill LM, Strassner HT, Platt LD, Ledger WJ. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstetrics and gynecology* 1984;63(1):38–43.
8. Devlieger R, Verhaeghe J, Coopmans W, Deprest J. IGFBP-1 levels in cervicovaginal secretions before and after amniocentesis. *Gynecologic and obstetric investigation* 2009;67(1):9–13.
9. Fortunato S, Welt S, Eggleston JM, Bryant E. Active expectant management in very early gestations complicated by premature rupture of the fetal membranes. *The Journal of reproductive medicine* 1994;39(1):13–6.
10. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstetrics & Gynecology* 1995;86(3):466–75.
11. Gratacos E, Sanin-Blair J, Lewi L, Toran N, Verbist G, Cabero L, et al. A histological study of fetoscopic membrane defects to document membrane healing. *Placenta* 2006;27(4–5):452–6.
12. Behzad F, Dickinson M, Charlton A, Aplin J. Sliding displacement of amnion and chorion following controlled laser wounding suggests a mechanism for short-term sealing of ruptured membranes. *Placenta* 1994;15(7):775–8.