

Preterm Erken Membran Ruptürü Olgularında Amniyon Sıvısı Laktat Düzeyinin Kendiliğinden Doğum Eylemine Girme ile İlişkisi

Relationship Between Amniotic Fluid Lactate Concentration and Its Impact on Onset of Spontaneous Labour in Cases of Preterm Premature Rupture of Membranes

Elçin ÜZMEZ TELLİ*, Aşlı Deniz CEYHAN ÖZDEMİR**, Gökhan YILDIRIM**, Ali GEDİKBAŞI**

*Erzurum Nenehatun Kadın Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Erzurum

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Preterm erken membran rüptürü (PEMR) olgularında amnion sıvısı laktat konsantrasyonunun, kendiliğinden doğum eylemi üzerine öngörüsü araştırılarak; böylesi olgularda maternal ve fetal yaklaşım standardı açısından bilgi sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Yirmi dört-otuz dört gebelik haftaları arası aktif su gelişi olan PEMR olguları steril spekulum muayenesi sırasında elde edilen amnion sıvı laktat düzeyi açısından test edildi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak amnion mayii laktat düzeyi ile olguların 48 saat ve 7 gün içinde kendiliğinden doğum eylemine girme açısından en iyi kesme değerleri belirlendi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 26,40±6,14 yaş idi. Muayene sırasındaki ortalama gebelik yaşı 31,18±2,57 hafta, doğuma kadar geçen ortalama süre ise (ortalama±standart error mean) 9,89±1,45 (%95 GA: 6,91-12,86) gün idi. Doğum eyleminin 48 saat ve 7 gün içinde başlamasını öngörmeye en iyi kesme değeri 7 mmol/l ve 8,1 mmol/l idi (duyarlılık %92,3; özgüllük %36,6; pozitif LR 1,46; negatif LR 0,21, duyarlılık %68,1; özgüllük %57,7; pozitif LR 1,61; negatif LR 0,55, sırasıyla), fakat eğrilerin altında kalan alanlar anlamlı değildi (AUC=0,56, %95 GA 0,44-0,67; p=0,380, AUC=0,59, %95 GA 0,47-0,70; p=0,196 sırasıyla).

Sonuç: Bu çalışmada PEMR olgularında hastaların 48 saat ve 7 gün içinde kendiliğinden doğum eylemine girmesi için en iyi kesme değerleri saptanmış, fakat bu değerler için gruplar arasında laktat açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aktif su gelişi saptanan PEMR olgularında amnion sıvısı laktat düzeyinin kendiliğinden doğum eylemine girme üzerine öngörüsünü saptamada büyük çaplı, randomize, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: amniotik sıvı, erken membran rüptürü, laktat, spontan doğum

ABSTRACT

Objective: To evaluate the value of amniotic fluid lactate concentration in the prediction of spontaneous labour among preterm premature rupture of membranes (PPROM) cases and to get information about these cases in means of maternal and fetal perspective standardisation.

Material and Method: This study was designed as a prospective observational study. PPRM cases between 24-34 gestational weeks underwent sterile speculum examination whereby amniotic fluid was obtained and tested for lactate level and best cut-off amniotic fluid lactate values to predict onset of spontaneous labour within 48 hours and 7 days were determined.

Results: Mean age of the cases was 26.40±6.14 years. Mean gestational age during examination was 31.18±2.57 weeks and mean time until birth was 9.89±1.45 (mean±standart error mean) (95% CI: 6.91-12.86) days. The best cut-off value to predict the onset of spontaneous labour within 48 hours and 7 days was 7 mmol/l and 8.1 mmol/l (sensitivity 92.3%; specificity 36.6%; positive LR 1.46; negative LR 0.21 vs sensitivity 68.1%; specificity 57.7%; positive LR 1.61; negative LR 0.55, respectively), but areas under curve were not statistically significant (AUC=0.56%, 95% CI 0.44-0.67; p=0.380, AUC=0.59, 95% CI 0.47-0.70; p=0.196 respectively).

Conclusion: The best predictive amniotic fluid cut-off values were determined for spontaneous onset of labour within 48 hours or 7 days among PPRM cases, but there was not a statistically significance between groups in terms of lactate levels. Extended, randomized, controlled studies are necessary to determine the predictive value of amniotic fluid lactate concentration on onset of spontaneous labour.

Keywords: amniotic fluid, lactate, premature membrane rupture, spontaneous labour

Alındığı tarih: 04.01.2018

Kabul tarihi: 27.02.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Elçin Ümez Telli, Erzurum Nenehatun Kadın Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Erzurum

e-posta: drelicinuzmez@hotmail.com

GİRİŞ

Erken membran rüptürü (EMR), tıp ve teknolojiye gelişmelere rağmen, doğum biliminde hâlen önemini korumakta ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi olma özelliğini sürdürmektedir⁽¹⁾. Doğum eylemi başlamadan, 37. gebelik haftasından önce fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi preterm erken membran rüptürü (PEMR), 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşir ise term erken membran rüptürü (TEMR) olarak adlandırılır⁽²⁾. Membran rüptürünün etyolojisi henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte, multifaktöriyel temellere dayandığı düşünülmektedir. EMR tüm term doğumların %5-15'inde, tüm preterm doğumların ise %20-40'ında gözlenir. Erken doğumların %80'i spontan erken eylem ve PEMR nedeni ile olmaktadır^(3,4). Tüm gebeliklerin % 1-4'ünde görülen PEMR, perinatal ve neonatal morbidite ve mortalite ve maternal enfeksiyon riskini önemli derecede artıran etkenler arasında yer almaktadır⁽⁵⁾. PEMR hâlâ pek çok açıdan bilinmezliğini korumaktadır. Şimdiye dek şüpheli EMR olgularına tanı koymak amaçlı amniyon mayiinde birçok madde üzerinde çalışılmıştır⁽⁶⁻²²⁾. Bunlardan bir tanesi de amniyon mayiinde laktat konsantrasyonunun ölçümüdür⁽²³⁾.

Amniyon mayiinde laktat konsantrasyonu anne ve fetus kanından 4-6 kat fazladır⁽²⁴⁻²⁷⁾. Yapılan çalışmalar amniyon mayiindeki laktatın kaynağının fetus olduğu, bunun da çoğunun fetal idrar ve akciğer kaynaklı olduğunu göstermiştir^(24-26,28). Quenbay ve ark.⁽²⁹⁾ amniyon mayiindeki laktatın diğer bir kaynağının ise myometriyum olduğunu bildirmişlerdir. EMR'lü gebelerde laktat konsantrasyonları 0,8 ile 15,6 mmol/l arasında ölçülmüş ve 4,5 mmol/l veya üzerinde ölçülen konsantrasyonların 34 ve üzerindeki gebelik haftalarında erken membran rüptürü için güvenilir bir test olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾.

Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR'de 0-12 saat iken, gebelik yaşı küçüldükçe latent periyod uzamaktadır. Termde doğum membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28.-34. gebelik haftasında %50 gebede doğum ilk 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. Yirmi dördüncü-yirmi altıncı haftadan küçük gebeliklerin %50'inde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır^(2,30).

Pozitif laktat test ile 34 gebelik haftasının üzerinde 48 saat içerisinde kendiliğinden doğum eylemine giriş arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁽³¹⁾. Ayrıca, pozitif laktat testi ile 20-36 hafta arası gebeliklerde doğum eyleminin 48 saat içinde başlaması arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur^(31,32).

PEMR'nde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli unsur gebelik yaşıdır. Perinatal mortalite, 25-28 gebelik haftaları arasındaki gebeliklerde %50'ye ulaşırken, gebelik yaşı ilerledikçe terme doğru mortalite hızı %2,5'e düşmektedir⁽³³⁾. Gebelik yaşı 34 haftanın altındaki olgularda prematüriteye bağlı komplikasyonlara da sık rastlanır. Respiratuar distress sendromu, PEMR sonrası görülen en yaygın ciddi fetal komplikasyondur. Bunun dışında, nekrotizan enterekolit, intraventriküler kanama ve sepsis özellikle gebelik yaşının daha küçük olduğu gebeliklerde sıklıkla akut morbidite ile ilişkili olmaktadır⁽³⁴⁾. Gebelik yaşı ile mortalite arasındaki ilişkinin görüldüğü özellikle 23.-32. gebelik haftaları arasında gebelik yaşında bir haftalık kazanç bile mortalite oranlarında oldukça anlamlı azalmalara neden olmaktadır⁽³⁵⁾.

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda, 24-34 gebelik haftaları arası PEMR olgularında amniyon mayii laktat konsantrasyonu ile kendiliğinden doğum eylemi üzerine öngörüsü araştırılarak böylesi olgularda maternal ve fetal yaklaşım standardı açısından bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı ve Ocak 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında 3. basamak bir hastanenin perinatoloji kliniğinde gününden önce su gelişi yakınıması steril spekulum muayenesinde aktif su gelişi izlenerek teyid edilen 24. ile 34. gebelik haftaları arasında 73 PEMR olgusu çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; daha önceden erken doğum eylemi ve/veya erken membran rüptürü hikâyesinin olmaması, çoğul gebelik olmaması, son âdet tarihine göre ultrasonografik fetus gelişiminin normal sınırlarda olması, daha önceden belirlenmiş uterus patolojisi ve uterus malformasyonlarının olmaması ve uterin kontraksiyonlarının olmaması olarak belirlendi. Belirgin miktarda vajinal kanamasının

olması, vajinanın idrar ve feçesle kirlenmiş olması, düzenli olarak takibe gelmeyen, takipte sorun oluşturmuş hastalar, fetal anomali belirlenen gebelikler, başvuru anında non stress testte fetal distres belirlenen ve başvuru anında koryoamnionit saptanan hastalar ise çalışma dışında bırakıldı.

Su gelişi yakınması olan gebelere membran rüptürünü doğrulamak veya dışlamak için steril spekulum muayenesi yapıldı. Membran rüptürü saptanan ve tanı anında acil doğum endikasyonu olmayan olgular çalışmaya alındı. Laktat analizini yapmak için spekulum muayenesinde servikten spekuluma dolan amniyotik sıvıda laktat konsantrasyonu, konsantrasyonu belirlemek için yalnızca 5µl sıvıya gereksinim duyan elektrokimyasal test çubuğu yöntemine sahip Lactate ProTM (Arkray Inc., Kyoto, Japan) ile ölçüldü. Belirlenen sonuç izlemi yapan obstetrisyen tarafından kaydedildi.

Spekulum muayenesinden sonra servikal açıklık ve efasman değerlendirilerek kaydedildi. Çalışmaya alınan hiçbir hastada yüksek ateş ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) saptanmadı. Spekulum muayenesinde vajinal enfeksiyon belirti yoktu ancak kültür alındı.

PEMR tanısı alan olgular hastaneye yatırıldı. Hastalara rutin ultrasonografi yapıldı. Amnion mayii düzeyleri ve biyometrik ölçümleri kaydedildi. Rutin olarak hastalara hemogram, tam idrar tahlili ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri bakıldı. Tüm olgulara akciğer matürasyonu için 24 saat ara ile intramusküler olarak 12 mg betametazon yapıldı ve bu süreçte 48 saat süreyle nifedipin tokolizi uygulandı. Ayrıca, tüm olgulara koryoamnionit profilaksisi için 7 gün süreyle 500 mg ampisilin 4x1 verildi. Gebelik yaşı ≥ 34 olana kadar izlem yönetimi uygulandı, bu haftadan sonra ise doğum indüksiyonu planlandı. Enfeksiyon veya fetal distres bulguları gelişen gebeler hemen doğurtuldu.

Doğum eyleminin aktif fazının başlangıcı düzenli, ağrılı kontraksiyonlar ve servikal açıklığın ≥ 4 cm olması olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler için MedCalc 11.3.1 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare analizi,

sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılan değişkenler için student t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek değerlendirildi.

Vajinal sıvıdaki laktat konsantrasyonunun kendiliğinden doğum eylemine giriş üzerine öngörü yeteneğini değerlendirmek için duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV), negatif öngörü değeri (NPV) ile pozitif ve negatif olasılık oranı (LR) hesaplandı. Doğum eyleminin 48 saat ve 7 gün içinde başlamasında en önemli değişkeni saptamada lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon yönteminde ölçülen değişkenler laktat konsantrasyonu ($<$ veya $\geq 4,5$ mmol/l) ^(23,31,32), gebelik yaşı, maternal yaş, gravida ve pariteydi. Değişkenlerle ilişkisi %95 güven aralığı ile odds ratio olarak gösterildi.

Çalışmaya alınan olgulardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma Hastane Etik Komitesi tarafından onaylandı.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşı $26,40 \pm 6,14$ yaş idi. Başvuru esnasında ortalama gebelik yaşı $31,18 \pm 2,57$ hafta, doğuma kadar geçen ortalama süre ise (ortalama \pm standart error mean) $9,89 \pm 1,45$ (%95 GA: 6,91-12,86) gün idi. Doğumdaki ortalama gebelik haftası $32,19 \pm 2,59$ hafta olarak bulundu. Olguların 42'si (%57,5) vajinal, 31'i (%42,5) ise sezaryen ile doğum yaptı, operatif vajinal doğum yapan hasta yoktu. Vajinal sıvıdaki ortalama laktat konsantrasyonu $8,41 \pm 3,24$ (0,90-15,80) mmol/l olarak bulundu. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Değişkenler (n=73)	Ort \pm SS
Maternal yaş (yıl)	26,40 \pm 6,14
Gravida (n)	3 \pm 2
Parite (n)	1 \pm 1
Tamda gebelik haftası (hafta)	31,18 \pm 2,57
Doğumda gebelik haftası (hafta)	32,19 \pm 2,59

Ort: ortalama SS: standart sapma

Spontan doğum eylemini öngörmeye en iyi kesme değerini belirlemek için receiver operator characte-

ristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Doğum eyleminin 48 saat içinde başlamasını öngörmeye en iyi kesme değeri 7 mmol/l idi (duyarlılık %92,3, özgüllük %36,6, pozitif LR 1,46, negatif LR 0,21), ancak eğrinin altında kalan alan anlamlı değildi (AUC=0,56, %95 GA 0,44-0,67, p=0,380). Doğum eyleminin 7 gün içinde başlamasını öngörmeye ise en iyi kesme değeri 8,1 mmol/l olarak saptandı (duyarlılık %68,1, özgüllük %57,7, pozitif LR 1,61, negatif LR 0,55), fakat eğrinin altında kalan alan anlamlı değildi (AUC=0,59, %95 GA 0,47-0,70, p=0,196). Doğum eyleminin başlamasında etkili olan diğer değişkenler için yapılan lojistik regresyon analizinde ise gravida, parite, laktat düzeyi, maternal yaş ve muayene sırasındaki gebelik haftasının 48 saat ve 7 gün içinde kendiliğinden doğum eylemine girmede etkili olmadığı saptandı (p>0,05).

Bunun üzerine daha önce saptanmış olan kesme değeri (4,5 mmol/l) referans değeri olarak kullanıldı (23,31,32). Laktat konsantrasyonu 4,5 mmol/l veya üzerinde olan olgulardaki kendiliğinden doğum eyleminin başlama zamanı ortalama $9,31 \pm 1,56$ (ortalama \pm standart error mean) gün, medyan değeri ise 5 (1-75) gün olarak saptanırken; 4,5 mmol/l'nin altında olan olgularda ortalama süre $12,83 \pm 4,49$ (ortalama \pm standart error mean) gün, medyan değeri 7 (3-54) gün olarak saptanmıştır. Laktat konsantrasyonu <4,5 mmol/l olan olgularda doğuma kadar geçen süre daha uzun olsa da, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,204).

Laktat konsantrasyonunun <4,5 mmol/l olan olguların hiçbirisi 48 saat içinde doğum yapmadı. Laktat konsantrasyonu $\geq 4,5$ mmol/l olan olguların 13'ü (%17,8) 48 saat içinde doğum yaptı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,100). Laktat konsantrasyonu > 4,5 mmol/l olarak alındığında ise olguların 48 saat içerisinde kendiliğinden doğum eylemine girmesi açısından p=0,993, 7 gün içerisinde kendiliğinden doğum eylemine girmesi için değişken olarak alındığında ise p=0,617 olarak bulunmuş ve etkili bir değişken olmadığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Fetal ve maternal komplikasyonları göz önüne alındığında PEMR, günümüzde hâlen yüksek riskli gebelikler grubunda değerlendirilmekte, özellikle şüpheli

olguların tanısında kullanılabilinecek yeni testlere ihtiyaç duyulmakta ve tanı alan hasta grubunda akciğer maturasyonu ve tersiyer merkezlere hastaların sevki açısından spontan doğum eylemine girme sürelerini öngörmeye kullanılabilecek metodlar üzerinde çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışmada, PEMR olgularında hastaların 48 saat ve 7 gün içinde kendiliğinden doğum eylemine girmesi için en iyi kesme değerleri saptanmış, fakat bu değerler için gruplar arasında laktat açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma grubunun sayısının az olması, hastaların demografik özelliklerine göre gruplar arasında homojen dağılıp dağılmadığının belirlenmemiş olması, steril spekulum muayenesi sırasında olası vajinal kontaminasyonun engellenememiş olması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktaydı.

Lui ve ark.'nın (36) 1999 yılında yaptıkları 189 hastalık çalışmada, amniosentez sonucu elde edilen amniyon mayii örneklerinde infrared spektroskopik metotla laktat konsantrasyonu ölçmüşler ve bu laktatın kaynağının fetal idrar ve akciğer sekresyonu olduğunu düşünüp amniyon mayii laktat konsantrasyonunun fetal distressi erken dönemde öngörebilmek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Nordström ve ark.'nın (37) 2001 yılında yaptıkları 69 hastalık çalışmada, doğumun ikinci fazında anaerobik metabolizmanın bir göstergesi olan laktik asitin fetal ve maternal kanda yükseldiğini göstermişlerdir. Quenbay ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise, myometriumun da diğer bir laktik asit kaynağı olduğu ve Wiberg-Itzel ve ark.'nın da daha sonraki çalışmalarında belirttiği gibi, bunun disfonksiyonel doğum ile ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur (29,38). İlk olarak Wiberg-Itzel ve ark.'nın 2004 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 34 hafta ve üzerinde şüpheli EMR olgularının vajinal sıvı laktat konsantrasyonlarının EMR tanısında kullanılabileceği bildirilmiş ve bunun için bir en iyi kesme değeri belirlenmiştir. Wiberg-Itzel ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları 179 hastalık çalışmada, 34 hafta ve üzerindeki şüpheli EMR olgularında yüksek laktat konsantrasyonlarının (>4,5 mmol/l) 24-48 saat içerisinde spontan doğum eylemine girişi öngörebileceğini göstermişlerdir (31). Wiberg-Itzel ve ark.'nın 2008 yılında

yaptıkları 20-36 hafta arası 81 hastalık çalışmada ise, şüpheli PEMR olgularında vajinal sıvı laktat konsantrasyonunun 48 saat içerisinde kendiliğinden doğum eylemine girişi öngördüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında, olgular şüpheli olduğu için daha önceki 36 hafta ve üzeri EMR olgularından elde ettikleri EMR tanısı için en iyi kesme değeri olan 4,5 mmol/l'yi referans almışlar ve bu değer üzerindeki olguların altındakilere göre 48 saat içerisinde spontan doğum eylemine girişleri için laktat konsantrasyonunun vajinal sıvı gelişinin gözlenmesine göre daha iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (duyarlılık %87, özgüllük %93, PPD %83, NPD %95) ⁽³²⁾. Fakat Sarıaslan ve ark. ⁽³⁹⁾ yaptıkları benzer ölçekli bir çalışmada vajinal sıvı laktat düzeyleri ile PEMR olgularında latent periyodu tahmin etmede bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hiçbir olgu su gelişi açısından şüpheli olmamakla beraber, hepsi aktif su gelişi izlenen hastalardı ve olguların tokoliz süresi olan 48 saat ve takipte geçen 7 günlük süreçte, hastaların spontan doğum eylemine girmesini öngörmeye ROC eğrisi kullanarak her iki süreç için de bir en iyi kesme değeri belirlenmeye çalışıldı fakat istatistik analizler sonucunda belirlenen değerlerde ROC eğrisi altında kalan alanın anlamlı olmadığı sonucuna varıldı. Daha sonra Wiberg-Itzel ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada, şüpheli PEMR olguları için kullandıkları 4.5 mmol/l değerini referans aldığımızda ise yine hem 48 saat hem de 7 gün içinde hasta grupları arasında spontan doğum eylemine girme açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı. Wiberg-Itzel ve ark.'nın bu değeri kullandıkları çalışmada, olgular şüpheli PEMR olguları olup, çalışmalarında laktat düzeyi ile latent periyod arasında bir doz-cevap ilişkisi olmadığını ve bunun da laktat üretiminin tek kaynağının myometriyum olmayışını desteklediğini belirtmiş olsalar da anerobik metabolizmanın meydana geliş yolağı ve hızının laktat konsantrasyonu üzerine etkisinin şüpheli ve aktif su gelişi olan olgular için aynı olup olmadığını ortaya konulması önem göstermektedir. Bu sonucun ortaya çıkmasını etkileyen faktörler arasında PEMR olgularının multifaktöryel olmasının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşüncesindeyiz ^(40,41). Gruplar arası erken doğumu etkileyebilecek, gravida, parite, hasta yaşı, servikal açıklık, su gelişi sonrası kalan amnion sıvı miktarı, vb erken doğum eylemini etkileyebilen faktörlerin ^(42,43) gruplar arasında homojen dağılıp dağılmadığı çalışmamızda ince-

lenmemiş olup, bu biasın gruplar arasında istatistik anlamlı fark saptanmasını etkileyen faktörler arasında yer alabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca aktif su gelişinde fetüsten kalan amnion mayiine salgılanan laktik asitin konsantrasyon düzeyi, uterusu kalan amnion mayii düzeyine göre farklılık gösterebileceği için geriye kalan amnion mayii düzeyleri açısından hastalar gruplandırılarak, benzer gruplar için farklı kesme değerleri belirlenip ileriki çalışmalarda kriter olarak kullanılmasının uygun olacağı düşüncesini taşımaktayız. Yine Wiberg-Itzel ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada çalışma, grubu 28-36. gebelik haftaları arasında alınmış olup, literatüre göre gebelik yaşı küçüldükçe latent periodun uzaması ve koryoamnionitin gebelik yaşı büyüdükçe latent periyod üzerine etkisinin artması göz önünde bulundurulduğunda ^(2,30), çalışmamızda, başka bir çalışmada belirlenmiş en iyi kesme değeri ile (4,5 mmol/l) neden gruplar arasında istatistik bir fark saptayamamış olmamızı açıklamaktayız. Çalışmamızı destekleyen yine benzer bir çalışmada, 34 hafta altı gebeliklerde vajinal sıvı laktat düzeyinin latent periyodu öngörmeye etkin olmadığı bildirilmiştir ⁽³⁹⁾. Myntiti ve ark. ⁽⁴⁴⁾ vajinal elde edilmiş amnion sıvısı laktat dehidrogenazın subklinik koryoamnionit, dolayısı ile spontan doğum eylemine girme ile ilişkili olduğunu ama yinelenen örneklerde değişkenlik olmasının bir limitasyon olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu aynı gün içinde aktif su gelişi yakınması ile başvurup değerlendirilmelerine rağmen, subklinik koryoamnionitin zaman içinde oluşacağı varsayıldığında, su gelişinden itibaren geçen süre belirlenen laktat konsantrasyonlarında etkili bir faktör olacak ve elimizde hastaların takibi sürecinde belirli aralıklarla alınmış laktat konsantrasyonu sonuçları olmaması ve ilk su gelişinden itibaren geçen süre ile ilgili hastalardan alınan anamnez doğrultusunda oluşabilecek sapmalar istatistik veriler üzerinde rol oynamış olabilir. Wiberg-Itzel ve ark.'nın 2008 yılındaki çalışmalarında, hastalarında rutin proflaktik antibiyoterapi kullanmadıklarını belirtmekle beraber, biz, klinik rehberimiz doğrultusunda hastalarımıza proflaktik olarak 7 gün boyunca antibiyoterapi verdik. Her ne kadar karşılaştırılan hastaların tümü aynı tedaviyi almış olsalar da, antibiyoterapi verilmesi erken koryoamnionit bulgularını maskeleyip, ölçülen laktat konsantrasyon değerleri üzerine etki yapmış olabileceği varsayılabilir. Yine aynı grup, çalışmalarında bakteriyel vaginosisin vajinal sıvı laktat konsantrasyonu üzerine etkisi-

ni çalışmadıklarını bildirip, bu etkenin başka çalışmalar ile ortaya konulması gerekliliği üzerinde durmuşlardır.

Sonuç olarak, amnion mayiinin toplanması sırasında vajinal floradan bulaş sonucu laktat konsantrasyonunun değişebilme olasılığı, eşzamanlı bakteriyel vaginosis varlığı ve laktat testi üzerine etkisi için gerekli inceleme ve önlemler, laktat konsantrasyonunun fetal anaerobik metabolizma sonucunda değerini düşürüleceği göz önüne alınarak fetal kan laktat konsantrasyonu ile beraber değerlendirilebilirliği, ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar için dikkat edilmesi gereken unsurlar arasında yer almalı ve amnion mayii laktat konsantrasyonunun PEMR olgularında latent periodu öngörmedeki etkisi randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Roberts WE, Morrison JC, Cheryl H, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet. Gynecol* 1990;76:85-9.
2. Söylemez F. Erken membran rüptürü. Kışınışçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:1465-80.
3. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet. Gynecol* 1998;178(3):562-7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70439-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70439-9)
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Lams JD, Copper RL, Johnson F, Thom E, Mcnellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caaritis SN, Thunau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet. Gynecol* 1996;174:1885-95. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70225-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70225-9)
5. Gelişen O, Çalışkan E. Erken membran rüptürü. *Obstetrik, Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:1156-65.
6. Chermistmas JT, Cox SM, Andrew W, Dax J, Leveno J, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial Therapy. *Obstet. Gynecol.* 1992;80:759-62.
7. Davidson K. Detection of premature rupture of membranes. *Clin Obstet. and Gynecol* 1991;34(4):715-22. <https://doi.org/10.1097/00003081-199112000-00007>
8. Abe, T. 1940. *AM J. Obst. & Gynec* 39-400.
9. Reece EA, Chervenak FA, Moya FR et al. Amniotic fluid arborization: effect of blood meconium and pH alterations. *Obstet. Gynecol* 1984;64:248-38.
10. Tricomi V, Hall JE, Bittor A et al. Arborization test for detection of ruptured fetal membranes. *Obstet. Gynecol* 1966;27:275-82.
11. Lockwood C, Senyei A, Dische R, Casal D, Shah K, Thung S, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal Secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991;325:669-74. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251001>
12. Erikson NL, Parisi V, Daust S, Flam B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet. Gynecol* 1992;80:451-4.
13. Rutanen EM, Karkkainen T, Lehtovirta J, Uotia J, Hinkula M, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clinica Chimica Acta* 1996;253:91-101. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)80001-E](https://doi.org/10.1016/0009-8981(96)80001-E)
14. Locwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz R. Fetal membrane rupture is presence of insulin-like growth factor binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet. Gynecol* 1994;171:146-50. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90461-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90461-8)
15. Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit comparison with ROM-check and /or nitrazine test. *E.J. Obstet. Gynecol. and Reproductive Biology* 1996;69:77-82. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02519-7](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02519-7)
16. Gaucherand P, Guibant S, Rudigos RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by identification of AFP in vaginal secretions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1994;74:456-9. <https://doi.org/10.3109/00016349409013430>
17. Hjertberg R, Belrage P, Eneroth P. Latex agglutination test for AFP in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1987;66:473-9. <https://doi.org/10.3109/00016348709022050>
18. Huber F, Bisschof P, Extermann P, Beguin F, Herrmann WL. Are vaginal fluid concentration of prolactin, AFP and HPL useful for diagnosing ruptured membranes *Br J Obstet. and Gynecol* 1983;90:1183-5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1983.tb06469.x>
19. Speroff L, The Endocrinology of Pregnancy in Leon Speroff, MD, Robert H. Glass, MD, Nathan G. Kase, MD (eds), *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility* 5th Ed. William and Wilkins, 1994:267-70.
20. Odell W, Griffin J. Pusatile secretion of hCG in normal adult. *N Engl J Med* 1987;317:1688-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712313172702>
21. Kletzky O, Rossman F, Bertolli S, Platt L, Mishell D. Dynamic of hCG, Prolactin and Growth Hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 1985;151:878-84. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90665-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90665-9)
22. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG level for detecting premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol* 1997;89:261-4. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00448-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00448-6)
23. Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. *BJOG* 2005;112:754-8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00521.x>
24. Perks AM, Ruiz T, Vanderhorst E. Lung liquid production by in vitro lungs from fetal guinea pigs: studies with metabolic inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:1247-56.

- <https://doi.org/10.1139/y91-183>
25. Sims CJ, Fujito DT, Burholt DR, Dadok J, Giles HR, Wilkinson DA. Quantification of human amniotic fluid constituents by high resolution proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Prenat Diagn* 1993;13:473-80.
<https://doi.org/10.1002/pd.1970130609>
 26. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR, Harp RJ. Acid-base determinations in amniotic fluid and blood of normal late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:99-104.
 27. McGowan PE, Reglinski J, Wilson R, Walker JJ, Wisdoms S, McKillop JH. Quantitative ¹H-NMR analysis of amniotic fluid. *J Pharm Biomed Anal* 1993;11:629-32.
[https://doi.org/10.1016/0731-7085\(93\)80167-Y](https://doi.org/10.1016/0731-7085(93)80167-Y)
 28. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:280-9.
<https://doi.org/10.1097/00003081-199706000-00005>
 29. Quenby S, Pierce SJ, Brigham S, Wray S. Dysfunctional labor and myometrial lactic acidosis. *Obstet Gynecol* 2004;103:718-23.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000118306.82556.43>
 30. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7th Edition, 1994:305-16.
 31. Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Association between lactate in vaginal fluid and time to spontaneous onset of labour for women with suspected prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 2006;113:1426-30.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01088.x>
 32. Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Cnattingius S, Nordstrom L. Prediction of time to spontaneous onset of labour with lactate concentration in vaginal fluid in women with suspected preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 2009;116:62-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02017.x>
 33. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberdal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:681-90.
 34. Klein JM. Neonatal morbidity and mortality secondary to premature rupture of membranes. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992;19(2):265-81.
 35. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338:663-70.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199803053381006>
 36. Liu KZ, Mantsch HH. Simultaneous quantitation from infrared spectra of glucose concentrations, lactate concentrations, and lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:696-702.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70275-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70275-9)
 37. Nordström L, Achanna S, Naka K, Arulkumaran S. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG* 2001;108(3):263-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00034.x>
 38. Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Cnattingius S, Nordström L. Association between lactate concentration in amniotic fluid and dysfunctional labor. *Acta obstet. Gynecol. Scand* 2008;87(9):924-8.
<https://doi.org/10.1080/00016340802295636>
 39. Sariaslan S, Cakmak B, Seckin KD, Karsli MF, Tetik K, Gulerman HC. The predictive value of lactate levels in vaginal fluid on the latent period in pregnant women with preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol* 2016;36(3):297-300.
<https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1049248>
 40. Draper D, McGregor J, Hall J ve ark. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1506-12.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90640-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90640-1)
 41. Maymon E, Romero R, Pacora P ve ark. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:914-20.
<https://doi.org/10.1067/mob.2000.108879>
 42. Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(4):707-10.
<https://doi.org/10.1007/s00404-010-1448-7>
 43. 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.
<https://doi.org/10.3109/14767050903019650>
 44. Mynnti T, Rahkonen L, Tikkanen M, Paavonen J, Stefanovic V. Vaginally obtained amniotic fluid samples in the diagnosis of subclinical chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(2):233-7.
<https://doi.org/10.1111/aogs.12803>