

Erken Membran Rüptüründe Antibiyotik Proflaksisi*

Ahmet ARVAS**
Nüvit ALTINKAYA**
Nazmi FEHMİ**
Özdemir İLTER***

ÖZET

Erken membran rüptürü, (EMR) enfeksiyon gelişmesi nedeniyle önemli maternal ve neonatal morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır. Literatürde EMR'de olası bir enfeksiyona karşı antibiyotik proflaksisi konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda EMR'de antibiyotik proflaksisinin gerekliliği araştırılmıştır.

EMR saptanan 10 preterm ve 10 term kadın kliniğimizde doğum öncesi ve sonrası izlendi. Kan ve servikal kültür alındıktan sonra profilaktik ampisilin tedavisine başlandı ve postpartum 5. güne kadar devam edildi. Yenidoğanlara da kan ve gastrik aspirat kültürü alındıktan sonra 5 gün süreyle uygulandı.

Olası bir enfeksiyona karşı annelerden doğum öncesi, yenidoğanlardan ise 1. ve 21. günlerde hematokrit, hemoglobin, beyaz küre, periferik yayma, serum IgG, IgM, IgA, C-reaktif protein, fibronetkin ve asit- α_1 , glikoprotein düzeyleri için kan örnekleri alınarak değerlendirildi.

Bir annede koryoamniyonit saptanırken, bebeklerde herhangi bir enfeksiyon bulgusu gözlenmedi. Tüm olgularda kan kültürü negatif bulundu.

* XXXIII, Milli Pediatri Kongresi, 8-12 Ekim 1989, Bursa.

** Uzman Dr.; İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Yenidoğan Ünitesi.

*** Prof. Dr.; İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Yenidoğan Ünitesi.

Çalışma sonuçlarımız, EMR'de enfeksiyon bulguları saptanmadıkça proflaktik antibiyotik uygulanmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

SUMMARY

Antibiotic Prophylaxis in Premature Rupture of Membranes (PROM)

PROM is considered to be one the major causes of maternal and neonatal morbidity and mortality. There is so much conflict in recent studies on antibiotic prophylaxis for the possible infection in PROM. For that reason we studied on the necessity of antibiotic prophylaxis in PROM.

We have followed 10 preterm and term pregnancies with PROM before and after delivery. We have began prophylactic antibiotic ampicilline therapy after obtaining blood and cervical cultures and continued till the fifth postpartum day. Ampicilline has also been administired to the newborns for five days after obtaining blood and gastiric aspiration cultures.

For the possibility of an infection, blood samples were obtained from the mothers before delivery and the newborns on the first and 21 st. postpartum days for the assesment of hematocrit, hemoglobin, leucocyte serum IgG, IgM, IgA and C-reactive protein, fibronectin and acid- α_1 , glycoprotein levels.

Chorioamnionitis has developed in one case, while no any other sign of infection has been observed on newborns, Blood cultures have found to be negative in all cases.

We have concluded that prophylactic antibiotic therapy had not been indicated in PROM unless signs of infection had been seen.

GİRİŞ

Erken membran rüptürü, önemli maternal ve neonatal morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır^{1,2,3}. Terminde doğumlarda % 10, preterm doğumlarda % 15, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise % 30 oranında saptanmıştır^{4,5}. Uzamış membran rüptürü; prematür doğum, kord basısı, kordon prolapsusu, pozisyon anomalileri ve koryoamnionite yol açarak fetal distrese neden olmaktadır⁶.

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, klinikte herhangi bir belirtiye rastlanılmadan önce vaginal yoldan intrauterin kaviteye ulaşan mikroorganizmaların protoglandin sentezini arttırarak uterus kasılmalarına yol açtığı ve bunun sonucunda fetal membranların zayıflayarak rüptüre olduğu belirtilmiştir. Yapılan amniosentezlerle bakteriyel kolonizasyonun ve histopatolojik çalışmalarla da koryonik alanda inflamasyonun saptanması, bazı yazarlarda uzamış membran rüptürünün etyopatogenezinde enfeksiyonun rol oynadığı kanısını uyandırmıştır^{1,7,8,9,10}. Bu nedenle özellikle prematür doğumlarda uzamış membran rüptüründe henüz

klirikte enfeksiyon belirtileri saptanmadan profilaktik antibiotik verilmesiyle hem prematür doğumların geciktirilebileceği, hem de koryoamniyonitin erken dönemde önlenmesiyle maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği belirtilmektedir^{11,12}. Ancak bu konuda çelişkililer görüşler mevcuttur. Özellikle koryoamniyonit gelişmeden profilaktik antibiyotik uygulamasının neonatal enfeksiyon görülme sıklığını etkilemeyeceği, üstelik yenidoğanda bakteriyel floranın gelişimini bozacağı, immün matürasyonun baskılanmasına neden olacağı ve rezistan suşların üremesine yol açacağı ileri sürülmektedir^{13,14}.

Bu çalışmada uzamış membran rüptüründe profilaktik antibiyotik uygulamasına gereksinim olup olmadığını saptamak amacıyla planlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma kapsamına Nisan-Haziran 1989 tarihleri arasında Yenidoğan Ünitesinde izlenen 10 preterm bebek, 10 term bebek ve anneleri alındı. Uzamış membran rüptürü saptanan annelerin doğum travayı sırasında klinik incelemeleri yapılarak serviks ve kan kültürleri alındı. Ayrıca hemogramları yapıldı, serum immunoglobulin, C-Reaktif Protein (CRP), fibronektin ve asit- α_1 , glikoprotein düzeyleri ölçüldü. Bebeklerin 1. ve 21. günlerde klinik incelemeleri yapılarak erken ve latent enfeksiyonun varlığını saptamak amacıyla nazogastrik ve kan kültürleri alındı, hemogramları yapıldı. Serum immunoglobulinlerinin yanısıra yukarıda belirtilen akut fazreaktanlarının da düzeyleri ölçüldü.

Erken membran rüptürü saptanan annelere kültür alındıktan sonra ampisilin (2-4 gr/gün, 4 dozda) başlandı. Doğum sonrası 5 gün devam edildi. Bebeklere ampisilin 5 gün, 50 mg/kg/gün (2 dozda) intramüsküler (1. M) yapıldı.

Serum IgA, IgM ve IgG düzeyleri Behring-Werke AG firmasından elde edilen immunodiffüzyon plaklarında Fahey ve Mc Kelvey'in tarif ettikleri radyal immunodiffüzyon metoduna göre tayin edildi¹⁵. Fibronektin ve CRP düzeylerine aynı firma tarafından hazırlanan "LC-Partigen" immunodiffüzyon plaklarında, asit- α_1 , glikoprotein düzeylerine ise "Nor-Partigen" immunodiffüzyon plaklarında aynı metodla bakıldı. İstatistik hesaplar student-t testi (ortalamalar arası anlamlılık ve eşli dizi) ile yapıldı.

BULGULAR

Uzamış membran rüptürü saptanan prematür doğumların gebelik haftaları 29 - 37, bebek ağırlıkları 1040 - 2980 gr idi. Membran rüptür süresi 36 - 288 saat arasındaydı. Anne ve bebeklerden alınan kan kültürlerinde herhangi bir üreme olmadığı halde, 1 prematürünün nazogastrik aspirat kültüründen E. Koli, 3 annenin serviks kültüründen E. Koli, 1 anneden E. coli ve stafilokoküs epidermidis, 1 anneden psödomonas, 1 anneden ve bebeğinden E. coli üredi (Tablo: I).

Tablo: I - Preterm Bebek ve Annelerinde Bakteriyolojik İnceleme

	Prematüre (n: 10)	Anne (n: 10)
Gebelik Haftası	29 - 37	
Ağırlık (gr)	1040 - 2980	
Membran Ruptürü (saat)	36 - 288 X: 98.6	
Kan kültürü	Üreme olmadı Gastrik aspirat Kültürü: E. Koli: 2 Üreme olmayan: 8	Servik E. Koli: 3 Kültürü Psödomonas: 1 E. coli + staf. epidermidis: 1 Alınmayan: 2 Üreme olmayan: 3

Prematürelere 1. gün ve 21. günlerde anemi, lökopeni veya lökositoz ve periferik yaymada sola kayma saptanmadı. CRP İmg/dl.nin altında idi. Fibronektinin serum düzeyleri normal yenidoğan değerlerine yakın bulunurken, asit- α_1 , glikoprotein değerlerinde yükselme görülmedi (Normal değerler: CRP için, 1mg/dl.e kadar, fibronektin termlerde 22 mg/dl, pretermelerde daha düşük, asit- α_1 glikoprotein için 0.250-1.5 gr/lt). 2 preterm bebek 4. ve 7. günlerde exitus oldu. Klinikte respiratuvar distres tanısı konuldu. Otopside enfeksiyon bulgularına rastlanılmadı. Akciğerlerde hyalin membranlar ve intrakranial kanama saptandı. Serviks kültüründe psödomonas aureginosa üretilen bir annenin serum CRP düzeyi 2.6 mg/dl bulundu. Ancak klinik enfeksiyonu mevcut değildi. 1 annede serum fibronektin değeri 40 mg/dl.nin üzerinde (normali; 25-40 mg/dl) bulundu (Tablo: II).

Tablo: II - Hematolojik Bulgular ve Akut Faz Reaktanları

	Prematüre* (n: 10)		Anne (n: 10)
	1. gün	21. gün	
Hb (gr/dl) (hemoglobin)	17.5 - 23 (X: 20.7)	13.1 - 16.5 (X: 14.7)	9 - 13.5 (X: 11.4)
Hct. (%) (Hematokrit)	53 - 65 (X: 60.9)	40 - 51 (X: 45.2)	27 - 40.1 (X: 34.1)
Lökosit mm ³	7.200 - 14.300 (X: 10.550)	7.200 - 19.600 (X: 11.637)	5.600 - 16.800 (X: 10.640)
CRP (mg/dl)	1 <	1 <	1 <
Fibronektin (mg/dl)	8 - 17.8 (X: 12.3)	10.7 - 18 (X: 14.4)	6.5 - 40 (X: 24.3)
Asit - α_1 , glikoprotein (gr/lt)	0.180 - 0.433 (X: 0.236) (n:8)	0.333 - 0.9 (X: 0.655) (n:3)	0.504 - 1.63 (X: 862) (n:9)

* 2 olgu: eksitus.

Anneler doğumdan kısa süre önce kliniğimize müracaat ettiklerinden dolayı uzun süreli gebelik izlemi yoktur. 9 anneye doğumdan önce ultrasonografi yapıldı. 4 olguda oligohidramnios saptandı. Ancak anomali gözlenmedi. Klinikte sadece 1 annede koryoamnionit görüldü. Bebeği ise 29 haftalık olarak doğdu ve respiratuar distres nedeniyle exitus oldu.

Terminde doğan bebeklerin membran rüptür süresi 26-72 saat arasında idi. 1 bebeğin nazogastrik aspirat kültüründen *E. coli* ürerken annesinin serviks kültüründen *E. coli* ve *Stafilokok*, 1 bebekte *E. coli*, 1 annede *psödomonas*, 1 annede *proteus* üredi (Tablo: III). Term bebeklerde anemi, lökopeni veya lökositoz, periferik yaymada sola kayma görülmedi. CRP 1 mg/dl.nin altında, fibroektin ise 30 mg/dl.nin altındaydı. Asit- α_1 , glikoprotein değerleri de bakılan bebeklerde normal bulundu. 2 annede CRP 1 mg/dl. nin üzerinde idi. Her ikisinde de koryoamnionit saptanmadı (Tablo: IV). Doğumdan kısa süre önce yapılan ultrasonografide 5 olgunun ikisinde oligohidramnios saptandı. Fetal anomali gözlenmedi.

Prematürelere 1. günde bakılan serum IgM düzeyleri 15 mg/dl.nin üzerinde bulundu. IgA sadece 2 bebekte 1mg/dl.nin üstünde idi. 4 bebekte 1. günde IgG düzeyleri annelerirnden yüksek bulundu. 21. günde tüm bebeklerde IgG değerlerinde azalma gözlenirken IgM değerleri yükselmeye başladı. Bazı bebeklerde ise serum IgA düzeyleri ölçülebilir hale geldi. Term bebeklerde 1. günde serum IgM düzeyleri genellikle 15 mg/dl.nin üzerinde bulundu. 1. günde hiçbir bebekte IgA ölçülecek değerlerde değildi. 6 bebekte serum IgG değerleri annele- rinkinden yüksek bulundu. 21. günde IgG değerlerinde düşme gözlenirken, IgM değerlerinde artış saptandı. Bazı bebeklerde ise IgA düzeyleri ölçülebilir değer- lere ulaştı. Preterm ve term bebeklerin 1. gün ve 21. gün serum IgG ve IgM değerleri karşılaştırıldı. 1. ve 21. günler arasında hem term, hem de preterm be-

Tablo: III - Term Bebek ve Annelerinde Bakteriyolojik İnceleme

	Term Bebek (n: 10)	Anne (n: 10)
Gebelik Haftası	38 - 40	
Ağırlık (Gr)	2650 - 3800	
Membran rüptürü (saat)	26 - 72 (X: 46.5)	
Kan kültürü		Üreme olmadı
	Gastrik aspirat Kültürü: E. Koli: 2 Psödomonas: 1 Üreme olmayan: 7	Serviks E.koli ve Kültürü: Staf. albus: 1 Proteus: 1 Psödomonas: 1 α - hemolitik streptokok: 1 Alınmayan: 2 Üreme olmayan: 4

beklerde IgG düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.01$). Ayrıca 1. günde preterm ve term bebekler arasında IgG düzeyleri de anlamlı farklılık gösterirken ($p < 0.01$), 21. günde 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). 1. ve 21. günlerde serum IgM düzeyleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo: V).

Tablo: IV - Hemotolojik Bulgular ve Akut Faz Reaktanları

	Term Bebek (n: 10)		Anne (n: 10)
	1. Gün	21. Gün	
Hb (gr/dl)	16.3 - 22 (X: 19.7)	12.5 - 18 (X: 14.5)	9 - 14.1 (X: 11.9)
Hct (%)	50 - 66 (X: 59.5)	38 - 54 (X: 44)	27 - 42.3 (X: 35.7)
Lökosit (mm^3)	7.600 - 15.000 (X: 11.140)	7.200 - 11.600 (X: 9920)	6.800 - 13.800 (X: 9580)
CRP (mg/dl)	1 <	1 <	1 < (1 olgu: 1.4) (1 ölçü: 3.4)
Fibronektin (mg/dl)	4.5 - 20.7 (X: 10.15)	5.7 - 30 (X: 14.9)	6.5 - 28 (X: 17.6)
Asit- α_1 , gliko- protein (gr/l)	0.209 - 0.693 (X: 0.375) (n: 8)	0.399 - 1.32 (X: 0.682) (n: 6)	0.577 - 1.32 (X: 0.908) (n: 8)

Tablo: V - Preterm ve Term Bebeklerde Serum Immunoglobulin Değerleri

Günler	Preterm Bebek			Term Bebek		
	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
I. gün	546-1315 (X: 983)	15 - 35 (X: 30.8) n : 10	-	989-2013 (X: 1433.3)	14 - 49 (X: 22.91) n : 10	-
21. gün	(a) 583-989 (X: 832.5)	(b) 64-116 (X: 93) n : 8	2-21 (X: 7.5)	(c) 406-1415 (X: 906.1)	(d) 32-123 (X: 67.8) n : 10	(e) 4-23 (X: 7.7)
	(e)	(f)		(g)		(h)

a - e (eşli dizi) : $p < 0.01$

a - c : $p < 0.01$

a - g (eşli dizi) : $p < 0.01$

TARTIŞMA

Erken membran rüptürünün maternal ve perinatal enfeksiyonun yanısıra prematür doğum riskini de arttırdığı bilinmektedir^{2,16,17}. Özellikle 26 gebelik haf-

tasından önce membran rüptürü olduğunda oligohidramnios sıklığı artmakta ve pulmoner hipoplazinin yanısıra ekstremitelerde malformasyonlarına da rastlanılmaktadır^{18,19}.

Erken membran rüptüründe koryoamniyonit ancak % 5-11 oranında görülmektedir²⁰. Neonatal sepsis ise % 1-1.3 oranında saptanmıştır²¹. Membran rüptürü ile doğumun başlangıcı arasında geçen latent periyodun enfeksiyon sıklığını etkilemediği ileri sürülmektedir¹⁷. Çalışmamızda sadece bir annede klinikte koryoamniyonit saptanmış, ancak kan ve serviks kültürlerinde mikroorganizma üretilmemiştir. Prematür doğan bebeği ise enfeksiyon nedeniyle değil, respiratuar distres nedeniyle kaybedilmiştir. Anne ve bebeklerin hiçbirinde kan kültüründe üreme olmamış ve hiç bir bebekte klinikte enfeksiyon saptanmamıştır. Koryoamniyonitin neonatal enfeksiyon için iyi bir gösterge olmadığı belirtilmektedir²². Membran rüptüründen sonraki latent periyodun enfeksiyonla ilişkisi olmadığı çoğu yazarlarca kabul edilmekte ve çalışmamızda literatürle uygunluk göstermektedir²³.

Bebeklerin hiçbirinde lökopeni veya lökositoz ve sola kayma saptanmamıştır. İmmatür/matür nötrofil oranı ise 0.2'den küçük bulunmuştur. Asit- α_1 , glikoprotein değerleri bakılan olgularda yüksek bulunmamıştır. CRP düzeyi 1 mg/dl'nin altındadır. Fibronektin değerleri ise 1. günde preterm bebeklerde ortalama 12.2 mg/dl, term bebeklerde ise ort. 14.4 mg/dl bulunmuştur. Sağlıklı yeni doğan bebeklerde serum fibronektin değerlerinin erişkinlerden düşük olduğu bilinmektedir²⁴.

Cederquist; erken membran rüptürü olgularında latent periyoda bağlı olarak anne ve bebeklerin kordon kanında immunoglobulinlerin yükseldiğini belirtmiştir²⁵. İsmail ve arkadaşları da klinikte herhangi bir koryoamniyonit belirtisi görülmediği halde, erken membran rüptüründe anne ve bebek immunoglobulinlerinde artış saptamışlardır²⁶. Her iki çalışmada da membran rüptürü nedeninin subklinik bir enfeksiyon olabileceği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda tüm bebek ve annelerinde IgG'lerin normalin üst sınırında olduğu, ayrıca preterm bebeklerde daha fazla olmak üzere IgM'in literatürde belirtilen normal yenidoğan değerlerinden yüksek olduğunu ve iki preterm bebekte de IgA'nın yüksek olduğunu saptadık. 4 preterm ve 5 term bebekte de IgG düzeylerini annelerinkinden yüksek bulduk. Bu bulgular ilk bakışta erken membran rüptüründe subklinik bir enfeksiyonun varlığını düşündürülebilir. Ancak hiçbir olguda mikroorganizma üretilmemesi, yine ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada sağlam yenidoğan bebeklerde serum IgM düzeylerinin 15 mg/dl'nin üzerinde bulunması bu olasılığı zayıflatmaktadır²⁷. Beklenildiği gibi term bebeklerde serum IgG düzeyleri preterm bebeklerden daha yüksek bulunmuştur. Zira IgG'nin anneden fetusa plental transferi 32-34. haftalardan sonra artmaktadır²⁸.

Çalışmamızda bebek ve annelerinde (1 olgu haricinde) klinik, laboratuvar ve bakteriyolojik çalışmalarla herhangi bir enfeksiyon belirtisinin görülmemesi

erken membran rüptürün etyopatogenezinde enfeksiyonun rol oynadığı tezine karşıt bir durum oluşturmaktadır.

Uzamış membran rüptüründe antibiyotik profilaksisi hakkında çelişkili yazılar mevcuttur. Gregor ve arkadaşları, erken membran rüptürü olgularında profilaktik antibiyotik verilmesiyle preterm doğum sürecinin gecikebileceğini belirtmişlerdir¹². Amon ve arkadaşları da annelere profilaktik ampisilin verilmesiyle neonatal enfeksiyon insidansının azaldığını saptamışlardır¹¹. Ancak bugün çoğu araştırmacılar klinikte koryoamnionit saptanmadıkça annelere antibiyotik verilmesinin maternal borbidite ve neonatal enfeksiyon görülme sıklığını etkilemediğini, üstelik gereksiz antibiyotik uygulanmasının yenidoğan bağışıklık sistemini olumsuz etkileyeceğini ve bakteriyel floranın bozularak dirençli suşların üremesine neden olacağını kabul etmektedir^{13,14,19}.

Araştırmamızda erken membran rüptüründen sonra latent peryodun uzun olmasına karşın, bir olgu dışında hiçbir annede klinikte koryoamnionite rastlanmaması ve bebeklerde de enfeksiyon saptanmaması nedeniyle antibiyotik profilaksisinin gerekli olmadığını destekler niteliktedir. Ayrıca erken membran rüptürü etyolojisinde enfeksiyon ve diğer faktörlerin rolü konusunda daha çok çalışmaların yapılması gerektiği bu çalışma ile bir kez daha görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. MILLER-J. M., PASTOREK, J.G.: The microbiology of premature rupture of the membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 29: 739-757, 1986.
2. NIMROD, C., VARELA - GITTINGS, F., MACHIN, G., CAMPBELL, D., WESENBERG, R.: The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148: 540-543, 1984.
3. MILLER, J.M., PUPKIN, M.J., CRENSHAW, C.: Premature labor and premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 132: 1-6, 1978.
4. DANFORTH, D. N.: Other complication due to pregnancy. In: *Obstetrics and Gynecology* (ed. Danforth, D. N., Scott, J.R.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, p. 481.
5. GUNN, G.C., MISHHELL, D.R., MORTON, D.G.: Premature rupture of the fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106: 469-483, 1970.
6. THIBEAULT, D. W., BEATTY, E. C., HALL, R. T., BOWEN, S. K., O'NEILL, D. H.: Neonatal pulmonary hypoplasia with premature of fetal membranes and oligohydramnios. *J. Pediatr.*, 107: 273-277, 1985.
7. ALGER, S.L., PUPKIN, M.J.: Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 29: 758-770, 1986.
8. SCHWARTZ, F. M.: Genetic aspects of premature rupture of the membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 29: 771-778, 1986.
9. HAWRYLYSHYN, P., BERNSTEIN, P., MILLIGAN, J. E., SOLDIN, S., POLLARD, A., PAPSIN, P.R.: Premature rupture of membranes: The of C, Reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*

- col., 147: 240-246, 1983.
10. FERGUSON, M.G., RHODES, P.G., MORRISON, J.C., PUCKETT, C.M.: Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am. Obstet. Gynecol.*, 151: 1058-1061, 1985.
 11. AMON, E., LEWIS, S.V., SIBAI, B.M., VILLAR, M.A., ARHEART, K.L.: Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: A prospective randomized study. *Am. J. Obstet.*, 159: 539-543, 1988.
 12. Mc GREGOR, J. A., FRENCH, J. I., RELLER, B., TODD, J. K., MAKOWSKI, E. L.: Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: Results of a randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154: 98-103, 1986.
 13. LEBHERZ, T.B., HELLMAN, L.P., MADDING, R., ANCTIL, A., ARJE, S. L.: Doubleblind study of premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 218-225, 1963.
 14. OLOFSSON, P., RYDHSTRÖM, H., SJOBERG, N. O.: How Swedish obstetricians manage premature rupture of the membranes in preterm gestations? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159: 1028-1034, 1988.
 15. FAHEY, J.L., Mc KELVEY, E.M.: Quantitative determination of serum immunoglobulin in antibody-agar plates. *J. Immun.*, 94: 84-86, 1965.
 16. NAEYE, R.L., PETERS, E.C.: Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet.*, 1: 192-194, 1980.
 17. OGITA, S., IMANAKA, M., MATSUMOTO, M., OKA, T., SUGAWA, T.: Transcervical amnioinfusion of antibiotics: A basic study for managing premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet.*, 158: 23-27, 1988.
 18. BLOTT, M., GREENOUGH, A.: Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch. Dis. Child.*, 63: 1146-1150, 1988.
 19. GARITE, T. J.: Premature rupture of the membranes: The enigma of the obstetrician. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151: 1001-1005, 1985.
 20. IAMS, J. D., TALBERT, M. L., BARROWS, H., SACHS, L.: Management of preterm prematurely ruptured membranes: A prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151: 32-38, 1985.
 21. BLACKMON, R. L., ALGER, L. S., CRENSHAW, C.: Fetal and neonatal outcomes associated with PROM. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 29: 779-815, 1986.
 22. DAIKOKU, N.H., KALTREIDER, D.F., JOHNSON, J.W., SIMMONS, M. A.: Premature rupture of membranes and preterm labor: Neonatal infection and perinatal mortality risk. *Obstet. Gynecol.*, 58: 417-425, 1981.
 23. SCHREIBER, J., BENEDETTI, T.: Conservative Management of preterm premature rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 92-96, 1980.
 24. YEDER, M. C., DOUGLAS, S. D., GERDES, J.: Plasma fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphy-

- xia. J. Pediatr., 102: 777-783, 1983.
25. CEDERQVIST, L. L., FRANCIS, L. C., ZERVOUDAKIS, I.A., BECKER, C.G., LITWIN, S.D.: Fetal immun response following prematurely ruptured membranes. Am. J. Obstet. Gynecol., 126: 321-327, 1976.
 26. ISMAİL, M. A., YANG, S. L., ABUSHARİF, A.N., MOAWAD, A.H.: Immunoglobulins in prolonged ruptured membranes. Am. J. Obstet. Gynecol., 153: 390-393, 1985.
 27. İLTER, Ö., ATASÜ, T., BİNATLI, N., AKSU, F.: Normal gebelik ve değişik doğum şekillerinde serum immunoglobulin seviyeleri. Cerrahpaşa Tıp Fak. Der., 7: 246-252, 1976.
 28. HOBBS, J. R., DAVIS, J. A.: Serum IgG-globulin levels and gestational age in premature babies. Lancet. 1: 757-760, 1967.

Dr. Ahmet ARVAS
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Yenidoğan Ünitesi
İSTANBUL