



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**24.-34. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA
PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLAN GEBELERDE
SERVİKAL SİTOLOJİ VE HPV POZİTİFLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ecem OKŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2021



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

24.-34. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA
PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLAN GEBELERDE
SERVİKAL SİTOLOJİ VE HPV POZİTİFLİğİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ecem OKŞEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Canan KABACA KOCAKUŞAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2021

TEŞEKKÜR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde aldığım uzmanlık eğitimi sürecinde başta hastanemiz başhekimisi Doç. Dr. Semra Kayataş Eser ve eğitim sorumlumuz Doç Dr. Sadık Şahin'e,

Eşsiz bilgi birikimiyle beni her koşulda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ile aktaran, her zaman etik ve titiz çalışmasını örnek alacağım, aynı zamanda nikah şahidim olmasıyla mutluluğuma ortak olan, çok değerli tez danışmanım, Jinekolojik Onkoloji hocamız Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak'a,

Eğitimim boyunca bizleri yetiştirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve engin tecrübelerini bizden esirgemeyen tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hocalarıma, uzmanlarıma ve yan dal eğitim kadrosuna,

Uzmanlık tezimle alakalı yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Evrim Bostancı Ergen ve Jinekolojik Onkoloji Uzmanı Op. Dr. Serkan Akış'a,

Zorlu asistanlık dönemi boyunca birlikte çalıştığım, varlıklarıyla asistanlık serüvenimi daha da anlamlı kılan yol arkadaşlarım, başta sevgili eş kıdemlerim Dr. Öznur Yarış, Dr. Zeynel Abidin Özdil, Dr. Betül Yılmazer, Dr. Tuğba Nur Çim Çolak ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum hemşirelerimize, ameliyathane ekibine ve klinik personellerimize,

Zorlu çalışma koşullarımız içinde varlıklarıyla beni her zaman koruyan, her koşulda destekleyen, canım anneanneciğime, dedeciğime ve dayıcığım Op.Dr. Levent Öztan'a,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük paya sahip olan ve evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, benim canımın içleri, çok sevgili anneciğim ve babacığım,

Desteğini her zaman hissettiğim, hayat arkadaşım, çok değerli eşim Uzm. Dr. Doğaç Okşen'e teşekkür ederim.

Dr. Ecem Okşen

İstanbul 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar	iii
ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm Prematür Membran Ruptürü	3
2.2.Uterin Serviks HPV Enfeksiyonu	29
2.3. Servikal İnflamasyon Nedeni ile Olumsuz Gebelik Sonuçlarında HPV ve PAP Smear Sonuçları Arasındaki İlişki.....	36
2.4. Serviks Patolojilerinin Önlenmesi ve Erken Teşhisine Genel Bakış	42
2.5. Servikal Hücre Anormallikleri Terminolojisi	48
2.6. Serviks Kanseri Tarama Testleri.....	52
2.7.Servikal İntraepitelyal Lezyonların Yönetimi	66
2.8. HPV Aşısı	69
3. MATERYAL VE METOD.....	72
4. BULGULAR.....	75
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ.....	87
7. KAYNAKÇA.....	88

TABLÖLAR

Tablo 1: Kılavuzlara göre antibiyoterapi rejimleri.....	20
Tablo 2: Kılavuzlara göre terminoloji sınıflandırması	51
Tablo 3: 2019 ASCCP risk-tabanlı yönetim rehberine göre CIN3+ gelişme riskine göre yönetim.....	63
Tablo 4: Kılavuzlara göre Tarama Standartları	65
Tablo 5: Servikal lezyonların regresyon ve invaziv kansere progresyon oranları	67
Tablo 6: Maternal Yaş, Gravida, Parite ve Gebelik Haftasının gruplara göre ortalama değerleri ve standart sapmaları ve bunların karşılaştırılmaları	75
Tablo 7: Sezeryan ile doğum ve normal spontan vajinal doğumun gruplara göre dağılımları ve karşılaştırılması	76
Tablo 8: Mycoplasma hominis, Üreoplasma urealyticum, Serviks-Vajen kültürü, HPV DNA ve Sıvı Bazlı Sitolojinin gruplara göre dağılımları ve istatistiksel anlamda farklılıkları.....	77
Tablo 9: Serviks -Vajen kültürü sonuçlarının gruplara göre dağılımları	77
Tablo 10: Servikal Sitoloji sonuçlarının gruplar arası dağılımı ve istatistiksel anlamda farklılıkları	78
Tablo 11: HPV tiplerinin gruplar arası dağılımı ve istatistiksel anlamda farklılıkları	79
Tablo 12: HPV pozitifliği ve negatifliğinin Yaş, Gravida ve Parite arasındaki ilişkisi ve istatistiksel anlamda farklılıkları	79
Tablo 13: PPRÖM tanısı alan hastalarda HPV pozitifliğinin diğer patojenler ile ilişkisini gösteren tablo	80
Tablo 14: HPV pozitifliği PPRÖM tanısına göre ortalama gebelik haftası ve doğum haftası ve istatistiksel olarak anlamlılıkları.....	80
Tablo 15: PPRÖM hasta grubunda HPV pozitif veya negatifliğine göre normal spontan vajinal doğum ile sezeryan doğum arasındaki ilişki ve istatistiksel olarak farklılıkları	81
Tablo 16: Miad hasta kontrol grubunda HPV pozitif veya negatifliğine göre normal spontan vajinal doğum ile sezeryan doğum arasındaki ilişki ve istatistiksel olarak farklılıkları	81
Tablo 17: PPRÖM gelişimini belirleyen bağımsız öngördürücü değişkenler: Lojistik regresyon (binary) analizi	82

ŞEKİLLER

Şekil 1: HPV enfeksiyonunun skuamöz epitel üzerindeki etkileri.....	31
Şekil 2: Asetik asit uygulamasından sonra görsel inceleme-pozitif lezyon	46
Şekil 3: Lugol iyot uygulamasından sonra görsel inceleme-pozitif lezyon.....	47
Şekil 4: Ulusal Toplum Tabanlı Tarama algoritması	66
Şekil 5: Çalışma Akış Diyagramı	72



KISALTMALAR

ACIP	: Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi
ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Topluluğu
AFİ	: Amniyon Sıvı İndeksi
AFP	: Alfafeto-protein
AGUS	: Atipik Glandüler Hücreler
AI	: Amniyoinfüzyon
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ARK	: Arkadaşlar
ASC-H	: Yüksek dereceli bir lezyonun ekarte edilemediği önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler
ASCUS	: Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler
CI	: Güven Aralığı
CIN	: Servikal İntraepitelyal Lezyon
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
DGGG	: German Society for Gynecology and Obstetrics
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DES	: Dietilstilbesterol
EBNA-1	: Epstein-Barr Nükleer Antijen-1
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EC	: Endoservikal Hücre
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EMR	: Erken Membran Rüptürü
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
F2-Isop	: F2-İzoprostan
GBS	: Grup B Streptokok
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSIL	: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
HPV	: İnsan Papilloma virüsü
Ig	: Immüoglobulin
IgA	: Immüoglobulin-A
IgM	: Immüoglobulin-M
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1b	: İnterlökin-1b
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IV	: İntravenöz
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedur
LSIL	: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
MAPK	: Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MFMU	: Maternal Fetal Medicine Units
MMP	: Matriksmetalloproteinaz
MMP-1	: Matriksmetalloproteinaz -1
MMP-2	: Matriksmetalloproteinaz-2
MMP-8	: Matriksmetalloproteinaz-8
MMP-9	: Matriksmetalloproteinaz-9
NAC	: N-asetilsistein
NaCl	: Sodyum Klorür
NF	: Nükleer faktör
NF-κB	: Nükleer Faktör kappa B
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
OR	: Oksijen Radikali
OS	: Oksidatif Stres
PAMG-1	: Plasental alfa mikroglobulin-1
Pap smear	: Papanicolaous smear
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI	: Prostaglandin İnhibitörleri
PPROM	: Preterm Prematür Membran Rüptürü

RANZCOG : The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS : Respiratuar Distres Sendromu

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

RR : Rölatif Risk

ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom

SIL : Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

SOD : Superoksit dizmutaz

SS : Standart Sapma

sTNF-R1 : Soluble Tümör Nekroz Faktör Reseptörü-1

sTNF-R2 : Soluble Tümör Nekroz Faktör Reseptörü-2

TIMP : Dokuya Özgü Metalloproteinaz İnhibitörü

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TZ : Transformasyon Zonu

ÖZET

Giriş: Günümüzde obstetrik komplikasyon oranlarındaki belirgin azalışa rağmen, preterm prematür membran rüptürü (PPROM) yenidoğan mortalite ve morbiditesinin başlıca nedenidir. PPRM gebeliklerin yaklaşık %3'ünde görülür ve preterm doğumların üçte birinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Literatürde alt ürogenital sistem enfeksiyonlarının PPRM sıklığını arttırdığı bildirilmiş olup, çalışmamızda maternal insan papilloma virus (HPV) ve servikal sitolojinin PPRM üzerine etkisini incelemeyi hedefledik.

Materyal ve Metod: Mart 2020 ve Kasım 2020 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düzenlenen kohort çalışmasına 299 tekil gebe dahil edildi. Doğumdan önce HPV genotiplemesi ve servikal sitoloji sonuçları olan 18-42 yaş arası kadınlar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler, PPRM tanısı alanlar ve miadında sağlıklı gebeler olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup basit iki değişkenli istatistiksel yöntemler ve lojistik regresyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

Sonuç: Gravida ve parite her iki grupta benzer bulundu. PPRM hastalarının ortalama yaşı, sağlıklı gebelere oranla istatistiksel olarak daha yüksek izlendi (30.08 ± 6.08 e karşı 27.83 ± 5.96 , $p: 0.001$). HPV pozitifliği PPRM grubunda %15.4 iken sağlıklı gebelerde %4 oranında izlendi ($p: 0.002$). Ureoplasma urealyticum üreme oranları PPRM grubunda %36.6 iken sağlıklı gebelerde %23.4 oranında izlendi ($p: 0.014$). Servikal sitoloji patolojik incelemesinde, sitoloji anormalliği PPRM grubunda daha fazla izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (%9.3'e karşı %4, $p: 0.376$). Yapılan lojistik regresyon analizinde HPV pozitifliği PPRM riski öngördürücü olarak değerlendirilmiştir (OR: 4.640).

Tartışma: Çalışma kohortunda, HPV pozitifliğine bağlı servikal inflamasyon ile PPRM riski arasında kuvvetli korelasyon izlenmiş olup, maternal HPV enfeksiyonunun neden olduğu PPRM erken doğum riski ve bununla beraber artmış neonatal mortaliteyi beraberinde getirmesi muhtemeldir. Basit girişimsel yöntemler ile

yapılan servikal örneklem taramaları PPRM riskini önceden öngörebilen basit, ekonomik ve çoğu zaman uygulanabilirlerdir.

Anahtar Kelimeler: *Erken membran rüptürü, human papilloma virüs, inflamasyon, servikal sitoloji*



ABSTRACT

Introduction: Despite the significant decrease in obstetric complication rates, preterm premature rupture of membranes (PPROM) is the main cause of neonatal mortality and morbidity. PPRM is seen in approximately 3% of pregnancies and it has been reported to be responsible for one third of preterm births. It has been reported in the literature that lower urogenital tract infections increase the frequency of PPRM. In our study, we aimed to determine the effects of maternal human papilloma virus (HPV) and cervical cytology on PPRM.

Method: 299 single pregnancies were included in the cohort study held at Zeynep Kamil Obstetrics and Pediatrics Training and Research Hospital between March 2020 and November 2020. Women aged 18-42 years with HPV genotype and who had cervical cytology results before delivery were included. The individuals included in the study were divided into two groups as those diagnosed with PPRM and healthy pregnant women at term. The two groups were compared using simple bivariate statistical methods and logistic regression analysis.

Conclusion: Gravida and parity rates were similar in both groups. The mean age of PPRM patients was statistically higher than healthy pregnant women (30.08 ± 6.08 versus 27.83 ± 5.96 , $p: 0.001$). The cesarean delivery rates in the PPRM group were statistically higher than the other group (68.9% versus 44% $p: <0.001$). HPV positivity was 15.4% in the PPRM group and 4% in healthy pregnant women ($p: 0.002$). While *Ureoplasma urealyticum* rate was 23.4% in PPRM group, whereas 36.6% in healthy pregnant women ($p: 0.014$). Although pathological examination in cervical cytology was observed more frequently in the PPRM group, it was not statistically significant (9.3% versus 4%, $p: 0.376$). In the logistic regression analysis, HPV positivity was evaluated as PPRM risk predictor (OR: 4.640).

Conclusion: In the study cohort, a strong correlation was observed between HPV infection and PPRM risk, and PPRM caused by maternal HPV infection is likely to bring about an increased neonatal mortality. Cervical sampling scans performed

with simple invasive methods are cost effective and feasible method that can predict PPROM risk.

Keywords: *Premature rupture of membranes, human papilloma virus, inflammation, cervical cytology*



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm eylem ve doğum, gelişen tıp teknolojilerine rağmen obstetride halen güncelliğini korumakta ve neonatal ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir. Günümüz obstetrik yaklaşımın gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma olmasına rağmen preterm eylem yaklaşımı, tanı ve tedavisi için bugüne kadar geliştirilen yöntemler ile, preterm erken membran rüptürü insidansında azalma izlenmemiştir (1). Buna bağlı olarak da halen neonatal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla araştırmalar devam etmektedir. Preterm doğum sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı, konjenital anomaliler hariç, perinatal ölümlerin %85'ini oluşturmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 28. haftadan önce gerçekleşen doğumlar global bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmiş olup preterm bebeklerde mortalite ve morbiditede ciddi artış izlenmiştir. Doğum sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyon riski gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak izlenmiştir (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylem etiyolojisinde enfeksiyonun öne çıktığını göstermiştir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun, koryoamnionial zarlar yırtılmadan önce ve sonra oluşan koryoamniyonitin ve histolojik etiyolojideki rolü giderek artmaktadır (4). Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapanlara oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizma izole edilmiştir (5). Preterm prematür membran rüptürü (PPROM); multifaktöriyel ve kompleks yollarla sonucunda gelişmektedir. Etiyolojide sıklıklar maternal genital yol enfeksiyonları (Bakteriyel vajinosis, Trikomonas vajinalis, Neisseria gonorrhea, Chlamydia trachomatis ve okkult koryoamniyonit), kişisel alışkanlıklar (sigara kullanımı, madde bağımlılığı, düşük sosyoekonomik düzey), obstetrik komplikasyonlar (örneğin çoğul gebelik, polihidroamniyoz, servikal yetmezlik, kanama, geçirilmiş servikal operasyonlar, antenatal travma) karşımıza çıkar. Bunların yanında çevresel sebepler (stres, toksinler) ve genetik yatkınlıkta da insidans artmaktadır (6).

PPROM'un doğru tanısı ve yönetimi, maruziyete bağlı spesifik patofizyoloji yolları ve PPRÖM'u tahmin edebilecek biyomoleküler belirteçlerin gelişiminin kapsamlı bir şekilde araştırılmasını gerektirmektedir. Termde, hücre ölümü, kollajenaz gibi katabolik enzimlerin aktivasyonu ve mekanik güçlerin etkisiyle fetal zarların

açılması ile gerçekleşir. PPROMda ise membranların inflamasyon ve enfeksiyonu ile ilişkili görünmektedir.

Erken doğum patogeneğinde viral enfeksiyonun rolü tartışmalıdır (7). Buna rağmen, insan papilloma virüsü (HPV), kontrollerden alınan plasentalara göre spontan erken doğumlardan kaynaklanan plasentalarda daha sık rastlanmıştır ($p=0.03$) ve membranların erken yırtılması ile korelasyon göstermiştir (8). HPV'nin trofoblast üzerindeki implantasyonu ve buna bağlı trofoblast enfeksiyonunun immün duyarlılaşmaya neden olduğu ve ardından da inflamatuvar yolların aktive olduğu gösterilmiştir (9). Viral enfeksiyon sırasında oksidatif stres oluşumu, oksidatif patlama sırasında nötrofil ve makrofajlardan reaktif oksijen radikalleri salınmasına bağlı olarak inflamatuvar bir yanıt gelişir. Bu yanıt, ortamdaki redoks dengesinin bozulmasına neden olur. Ekstrasellüler matriks (ECM) litik enzimleri aktive olur ve bu süreç sonunda, fetal membranların bütünlüğünde bozulma kaçınılmaz olmaktadır (10).

Biz bu çalışmamızda PPROM'dan etkilenen gebelerde HPV DNA ve Servikal Sitoloji değerlendirmesini yaparak; PPROM için öngörülebilir ve engellenebilir bir risk faktörü olarak HPV'ye karşı primer koruma ve tarama ile PPROM insidasının azaltılabilme ihtimalini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preterm Prematür Membran Ruptürü

Preterm prematür membran ruptürü (PPROM); gebeliğin 37. haftası tamamlanmadan ve doğum eylemi başlamaksızın, fetal membranların spontan ruptürü olarak tanımlanır (2). Tüm gebeliklerin %3-4'ünde; preterm doğumlarda ise %40-50'sinde görülür. Ve etkilediği gebeliklerde artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (6).

Orta-trimester preterm prematür membran ruptürü ise 28. Haftadan önce gerçekleşen fetal membranların ruptürü olarak tanımlanır ve gebeliklerin %0.4 ile %0.7'sini etkiler. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 28.haftadan önce gerçekleşen doğumlar global bir sağlık sorunu olarak değerlendirilir. Çünkü bu bebeklerde artmış mortalite ve morbidite, azalan gestasyonel yaşa bağlı olarak daha da artmış durumdadır. 28 hafta öncesinde gerçekleşen doğumlarda %40 oranında yenidoğan ölümü olmaktadır. Dahası, bu doğan bebeklerde artmış fiziksel ve mental gelişme geriliği, bronkopulmoner displazi, kronik solunum yolu hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar görülmesi oranı artmıştır. Uzamış anhidroamnios durumunda bu risk 4 kat artmaktadır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylem etiolojisinde enfeksiyonun öne çıktığını göstermiştir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun, koryoamnional zarlar yırtılmadan önce ve sonra oluşan koryoamniyonitin ve histolojik etiolojideki rolü giderek artmaktadır (2). Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapanlara oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizma izole edilmiştir (5). Ayrıca 22-24.haftalar arasında servikal uzunluğu 25 mm'nin altında olan gebeler de EMR açısından risk altındadır (11). En sık sebep özellikle erken gebelik haftalarındaki maternal genital yol enfeksiyonlarıdır. Subklinik seyreden bu gebelerde; pozitif kültür sonuçları görülmektedir. PPRM görülen hastaların %60'ında subklinik maternal alt genital yol enfeksiyonu mevcuttur (12). PPRM'un doğru tanısı ve yönetimi, maruziyete bağlı spesifik patofizyoloji yolları ve PPRM'u tahmin edebilecek biyomoleküler belirteçlerin gelişiminin kapsamlı bir şekilde araştırılmasını gerektirmektedir.

PPROM olan hastada, vajinal akıntı artışı, su gelmesi, vajinal kanama ve kontraksiyon olmaksızın pelvik baskı gibi belirtiler olur. Kuru spekulum muayenesinde amniyon sıvı göllenmesi, servikal ostan su gelişinin görülmesi, lam üzerine alınan sıvıda Ferning bulgusu, amniyon sıvısının alkali özelliğinden yararlanılarak bakılan nitrazin testi ile tanısı konur. Tüm amniyon sıvısı gitmiş ise ultrasonografide azalmış veya bitmiş amniyon sıvısı görülebilir (13). Amnion sıvısının amniyosentezle alınıp kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısında altın standart olmasına rağmen, işlemin invaziv olması ve sonuçların geç çıkması nedeniyle tercih edilmemektedir (14). Son zamanlarda amniyon mayisinden gram boyama, katalaz aktivitesi, İimulus amebocyte İysate, lökositesteraz, lökoatraktan aktivitesi, glukoz, lökosit ve interlökin 6 bakılması, intrauterin enfeksiyon riski yüksek gebelere önerilmektedir (15).

Term gebelikte doğum eylemi; hücre ölümü, kollajenaz gibi katabolik enzimlerin aktivasyonu ve mekanik güçlerin etkisiyle fetal zarların açılması ile gerçekleşir. PPRomda ise membranların inflamasyon ve enfeksiyonu ile ilişkili görünmektedir. Preterm doğumların %80'i spontan eylem ve preterm erken membran rüptürü nedeniyle olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümde ise maternal ve fetal nedenlerden dolayı gelişmektedir (16) Term gebelerin %90'ı 24 saat içinde spontan travaya girer. PPRomda ise olguların %50'si hemen doğum eylemine girerken, kalan %50 sonraki hafta içinde eyleme girer. Çok az gebe 3-4 hafta eyleme girmeden kalır. Olguların %10'undan azında amniyon zarında spontan kapanma görülür.

Fetal Membranlar

PPROM fetal membranlar hastalığı olarak da tanımlanabilir. Fetal membranlar; plasental membran veya amniyokoryonik membranlar, plasentadan farklı olarak fetoplasental dokular ile anne arasında bariyer olarak görev alır. Fetal membranlar içte amniyon, dış yüzeyde koryon olarak iki tabakadan oluşur ve kollajenden zengin ekstrasellüler matriks oluşur. Ekstrasellüler matriksi oluşturan bu kollajen; fibröz dokudan zengindir ve membranın kendi yapısal mimarisini ve şeklini almasını sağlar. Amniyon, amniyotik kavite ile ilişkili olup amniyotik sıvı ile bariyer görevini sağlarken; koryon maternal-fetal etkileşimde immün toleransın oluşmasını sağlar (17,18). Amniyokoryonik zarlar; fetal dokudan köken alarak gebeliğin ilerlemesiyle beraber büyüyen ve yapısını değiştiren bir özelliğe sahiptir. Membranlar gebelik

ilerledikçe gebeliğin büyümesinin yarattığı gerginliğe karşı gebeliğin devamlılığını sağlamakla görevlidir ve bu görevi boyunca intakt kalması önemlidir (18).

İmplantasyonun başlangıcında embriyonik hücreler ile troblastlar arasında bir boşluk oluşur. Trofoblastların iç yüzeyinde yer alan hücrelere amniyogenik hücreler denir ve amnion epitel bu hücrelerden gelişir. Amnion ilk olarak embriyo gelişiminin 7-8.günlerinde görülür. Başlangıçta bir vezikül halinde bulunan amnion, embriyonun dorsal yüzünü çevreleyen bir kese halini alır (19). Fetal membranlar birbiri ile ekstrasellüler matriks ile bağlantılı amnion ve koryon tabakalarından oluşmaktadır (20). Blastokistin implante olduğu kısımda endometriyal tabaka desidua bazalis adını alır. Bunun üzerinde koryon frondozum yer alır. İntrauterin kaviteye uzanan kısımdaki koryonda kan akımı yetersiz olduğu için buradaki villuslar dejenere olur. Bu tabaka koryon leve olarak adlandırılır ve desidua kapsüllarisin altında yer alır. Bu yapının dışında kalan endometriyal kavite ise desidua parietalis adını alır (21). Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi ve gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır (22).

Amnion 5 tabakadan oluşur. Fetüsten maternal uterin kaviteye doğru; (1) iç amniyotik epitel tabakası, (2) bazal membran, (3) kompakt tabaka, (4) fibroblast tabakası, (5) koryon ile bağlantıyı sağlayan intermediate tabaka olmak üzere sıralanır. Amnion zarı kan damarı ve sinir içermez. Amniyotik epitel hücreleri tip 3 ve tip 4 kollajen ile beraber laminin ve fibronektin glikoproteinlerini sentezleyerek bazal membrana tutunmayı sağlar. Amnionun en ince tabakası olan fibroblast tabakasından salgılanan tip 1 ve tip 3 kollajenler ile kompakt tabaka oluşur. Fibroblast tabakası mezenkimal hücreler ve makrofajdan zengindir. En dışta, intermediate tabaka- zona spongiosa- amnion ile koryon arasındaki bağlantıyı sağlar ve tip 3 kollajen, proteoglikan ve glikoproteinden zengindir. Koryon, amniyondan daha kalındır ancak daha az gerilme kuvvetine sahiptir. Sahip olduğu retiküler tabaka kollajen tip 1,2,3,5,6, bazal membran (tip 4, fibronektin ve laminin) ve trofoblast hücrelerinden oluşur. Ve doğrudan maternal desidua ile bağlantılıdır (23). 12.gebelik haftasından önce; amnion, koryonik sıvı ile koryondan ayrılan gestasyonel kese içinde bulunur ve fetüs ile amniyotik sıvıyı bir kese içinde ayrı bir alanda kapatır. Amnion, koryonik boşluğun kaynaşmasına kadar koryonik sıvının yanı sıra amnion sıvısından da besin

ve oksijen sağlar. Bu bağılı membranlar her zaman mekanik olarak birbirlerinden kolayca ayrılabilirler ve hücrel olarak asla gerçek kaynaşmazlar (19). Bu birleşme gebeliğin 12.-14.haftalarında gerçekleşir. Bazı gebeliklerde 15.haftaya kadar uzayabilir. Bu uzama ikinci trimesterde ultrasonografi ile farkedilebilir ve bazı araştırmalara göre, bu uzama anöploidi için bir marker olarak düşünülmektedir (24). Koryonik ve amniyotik membranlar arasındaki füzyon, amniyotik kesenin büyümesi ve koryonik kesenin ortadan kalkmasıyla; zarların karşı karşıya gelmesi sonucu gerçekleşir. Bu basit çakışma, arasında çok ince fibröz bir bağ ile devam eder (25). Bu birleşme sırasında, tek bir tarafta bile defekt olması; ilerleyen haftalarda PPROM gelişmesine neden olabilir. Gebeliğin 12.-15.haftaları arasında oluşumunu tamamlayan fetal membran, gebelik ilerledikçe bölünmeye devam ederek yapısındaki kollajen ve ekstrasellüler matriks dokusu ile beraber; intrauterin büyüyen fetüsü dış dünyaya karşı korumayı sağlar. Bu korunma, özellikle gebeliğin olumlu sonuçları ile ilişkilidir. Gebelik boyu DNA replikasyonu devam ederken; termde artık plato çizer (18).

Amniyon epitelinin yüzeyi amniyon sıvısı ve amniyon arasında alışverişi sağlayan gelişmiş villuslarla kaplıdır. Bu epitel hücreleri metabolik olarak aktiftir. Bu hücreler metalloproteinaz-1 doku inhibitörü, PGE2 ve fetal fibronektin üretirler (26). Miad gebelikte, amniyonda prostaglandin endoperoksid H sentaz salınımı, artan fetal fibronektin ile ilgilidir (27). Amniyon epiteli prostaglandin üretimi ile doğumun başlamasına neden olur. Epitel hücreleri fetüs ve anneden gelen çeşitli endokrin veya parakrin uyarılara yanıt verebilir. Bunlar ortamda PGE2 üretimini artıran oksitosin ve vazopressindir (28). Amniyon epiteli; endotelin, paratiroid hormon ilişkili protein içeren vazoaktif peptid ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) sentezler (29). Amniyonda üretilen vazoaktif peptidler, amniyo-koryonik damar tonusu ve kan akımındaki değişikliklerde rol alabilir. Bu biyoaktif maddeler amniyon sıvısına salınır ve fetal yutma ile fetüse geçer. Mezenkimal hücreler, amniyonun gerilme direncini sağlayan kompakt tabakayı oluşturan interstisyel kollajenlerin sentezini sağlar (30). Gerilme direnci ekstrasellüler matriksi oluşturan kollajenin tipine bağlıdır. Bu direnci sağlayan majör kollajen Tip I ve III, az miktarda Tip V, VI ve VII' dir. Mezenkimal hücreler ayrıca IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri üretirler. Bu sitokinlerin üretimi bakteriyel toksinler ve IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artar (31).

Amniyonun gerilme kuvveti kısmen fibriller kollajenin doku kuvvetini arttıran dekorin gibi proteoglikanlarla etkileşimi ile sağlanır. Ekstrasellüler kollajenler, gebeliğin ilerlemesiyle artan volüm ve gerilmeye karşı sürekli dönüşüm ve yenilenme halindedir (23).

Fetal membranlar, plasenta gibi madde alışverişinde görev yapmaz. Daha önce bahsedildiği gibi fetüsün büyümesi sırasında gebeliğin bütünlüğünün korunmasını ve fetüsün dış dünyadan korunmasını sağlamaktadır. Bu kaskad, bozulmuş immünite, mikrobiyal invazyon veya inflamasyon ile bozulduğunda; kollejenolizise ve bunun sonucunda da mekanik membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur (32).

PPROM'da amniyotik membranların en yaygın rüptür yeri supraservikal alandır. (Serviks internal os'un hemen üzerindeki membran). Serviks üzerindeki membran en zayıf ve bakteriyel invazyondan etkilenecek en kolay rüptür olan bölgedir (33). Klinik araştırmalarda en çok etkilenen bölge bu serviksin hemen üzerindeki membran olmasına rağmen; her zaman bu klasik rüptür olmamaktadır. Pozitif PPRM testlerine sahip ancak amniyotik sıvının normal olduğu hastalar da vardır. Bu hastalarda klasik rüptür alanı yoktur ve prognozda iyileşme iyileşmiştir (23).

2.1.1. PPRM Sınıflaması

Pre-PPROM, her iki membranın sadece birinin rüptürü ile beraber pozitif su gelişinin gösterildiği olgular; yüksek PPRM ise, koryoamniyotik membranların her ikisinin de yırtıldığı ve internal servikal os seviyesinden yukarıda lokalize olmuş rüptür olarak tanımlar. Yüksek PPRM da amniyon sıvısı miktarı normal olabilir ve sıvı geliş gözle görülemeyebilir. Bu olgularda fetoskopi tanı kriteri olarak kullanılabilir.

Klasik PPRM, oligo/anhidroamniyoz ile kendini gösteren ve supraservikal bölgeden koryoamniyotik membranların yırtılması sonucu gerçekleşmektedir. Bazı durumlarda, klasik PPRM, servikal mukozal bariyerin hasar görmesine yol açan amniyotik sıvı sızıntısı olan yüksek PPRM ile tetiklenebilir (3).

2.1.2. Etiyoloji

Tüm vakaların yaklaşık %70'i intraamniyotik enfeksiyon ile ilişkili olarak görülmüştür. Bu enfeksiyon pozitif kültür veya enfeksiyon markerları ile kanıtlanmış

olan vakalardır. Etkilenen fetal membranlarda bakteriyel toksinler ve bu toksinlere bağılı aktive olan proinflatuar kaskadlar sonucunda açığa çıkan enzimler, fetal membranların bütünlüğünde bozulmaya neden olur (34). Prematürite ile ilişki kurulan mikroorganizmalar *Neisseria gonorrhea*, B grubu streptokoklar, *Bakteriodes* türleri ve diğler anaeroblar, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* ve *Mycoplazmalar*dır (16,22). Birçok çalışmada bakterial vajinozis ile preterm doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur (35).

PPROM; kompakt, fibroblast ve süngerimsi katmanlardaki kollajen ağını belirgin şişmesi ve bozulması ile ilişkilidir. Membran kopması mekanizmalarında yer alan enzimler arasında MMP-1, MMP-8, MMP-9 bulunur. Matris metalloproteinazlar veya kollejanazlar, interstisyel kollajenler üzerinde özellikle tip 1 kollajeni bozar. Maymon ve ark. PPRÖM’da (enfeksiyon varlığı veya yokluğu olan her iki durumda) amniyotik sıvıda MMP-1 konsantrasyonundaki artışla ilişki olduğunu göstermiştir. Amniyotik sıvıda MMP-8 artışı da yine erken membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (36). Bu, özellikle B grubu Streptokoklar, *S. aureus* ve *Bakteriodes* türleri için geçerlidir (22,37). Vadillo-Ortega ve ark. bazı olgularda MMP-9 – 92-kDa tip 4 kollejenaz- aktivasyonu olduğunu göstermiştir. Athayde ve ark. PPRÖM ile etkilenmiş olgularda MMP-9 konsantrasyonunda artış tespit etmiştir. Özellikle de bakteriyel invazyon ile etkilenmiş pozitif kültür sonuçları olan hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. (Preterm doğum: 54.5 ng/mL. Vs. <0.4, PPRÖM: 179.8 ng/mL.vs 7.6ng/mL. $P<0.001$) (38). Yine Maymon ve ark. özellikle erken PPRÖM (24-28. haftalarda) da MMP-9 konsantrasyonunda önemli bir artış tespit etmiştir (36).

PPROM, amniyotik sıvıda artmış nötrofil elastaz konsantrasyonu ve azalmış sekretuar lökosit proteaz inhibitör düzeyleri ile ilişkilidir (39). Bunu kanıtlar nitelikte Romera ve ark. PPRÖM ile etkilenmiş fetüslerde artmış MMP-9 konsantrasyonu, azalmış IL-1b, sTNF-R1 ve sTNF-R2 konsantrasyonu olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar PPRÖM oluşumunda fetüsün rolünün dikkate alınmayı hak ettiğini öne sürmüşlerdir (40). MMP-9 ekspresyonunu indüklemek için koryoamniyotik hücreler tarafından salgılanan tam tetikleyici bilinmemektedir. Ancak intramniyotik enfeksiyon ile komplike olmuş gebeliklerde; bakteri ürünleri ve/veya proinflatuar sitokinler, IL-1b ve tümör nekroz faktörü (TNF-alfa) bir parakrin veya otokrin sinyal olarak metalloproteinazları aktive etmekte etkili olabilir (41). Romero ve ark. enfeksiyonu

olmayan gebelerde amniyotik sıvıda ölçülebilir TNF-alfa düzeyi tespit etmemiştir. Öte yanda intraamniyotik enfeksiyon ile komplike olmuş 15 gebenin 11'inde ölçülebilir değerlerde TNF-alfa düzeyi tespit edilmiştir. Bu sitokin, prostoglandin E2 sentezini stimüle eder. Bu fetüslerde artmış sTNF-R1 ve sTNF-R2 reseptör düzeyleri de dikkati çekecek kadar artmıştır (42).

Erken membran rüptürü gelişen gebelerde yapılan çalışmalarda fetal kord immünoglobulinleri olan IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. EMR'li olgularda immünoglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen ilk 72 saat içinde pik yapmaktadır. İmmünoglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce enfeksiyon varlığını göstermektedir (22).

Diğer etiyolojik nedenler incelendiğinde; vajinal pH'ın 4.5'ten yüksek olan olgularda PPROM sıklığının arttığı görülmüştür (11). Kötü beslenme sonucu membran defektleri görülebilmektedir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan C vitamini eksikliğinde EMR sıklığı artar (44). Amniyon sıvısında antimikrobiyal ve antiviral etkinliği olduğu düşünülen çinko eksikliğinde de risk artışı olduğu söylenmektedir. Yine kollajen matürasyonunda rol alan bakır eksikliğinde de matürasyon engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilmektedir (45).

Sigara içen kadınlarda EMR sıklığı artmıştır. Bu doza bağımlı olup 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır (22). Ayrıca sigara dolaylı yoldan gebenin beslenmesini bozarak askorbik asit düzeyinin azalmasına neden olur. İmmüniteyi bozar ve enfeksiyona yanıtı azaltır. Nikotin, arteriolar kontraksiyona neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34.gebelik haftasından önce EMR, sigara içmeyenlere göre 3 kat daha fazladır. Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebelerde sigara kullanımı varsa EMR riski artmaktadır (16).

Servikal yetmezlik varlığında membranlar mikrobiyal invazyona daha fazla maruz kalır. Ayrıca serklaj varlığında da risk artmaktadır (46).

Prolaktin, EMRli olgularda koryonik membranlarda önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Artan prolaktin düzeyi, membranların su ve elektroit dengesini bozarak elastisiteyi bozmaktadır (16).

Koitusun PPROM veya EMR ile ilişkisi gösterilememiştir (44).

2.1.3.Patofizyoloji

Yaklaşık %70 PPRM olgusunda kanıtlanmış pozitif kültür sonucu olan intraamniyotik enfeksiyon mevcuttur (47). Bununla birlikte enfeksiyonun PPRM'un bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır. Histolojik ve mikrobiyolojik bulgular, fokal enfeksiyon ve inflamasyonun PPRM patogeneğinde birincil veya ikincil bir rol oynar. İnflamatuar değişikliklerin kanıtının, membran rüptürünün olduğu varsayılan bölgesine bitişik olduğu bildirilmiştir. Bu da bakteriyel enfeksiyonun PPRM'un bir başlatıcı olabileceğini düşündürmektedir (48). Her ne kadar enfeksiyon öncü neden olsa da; bakteriyel toksinler ve bakteri kaynaklı matriks parçalayıcı enzimler PPRM için primer mediyatörler olarak görülmektedir. Bu enzimler özellikle etkiledikleri membranlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunarak zar bütünlüğüne zarar vermektedir (49).

Güncel raporlarda PPRM, fetal membranların steril inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. (Kültür veya moleküler yöntemlerle mikrobiyal varlığa dair kanıt bulunamayan enfeksiyonu taklit eden inflamatuvar durum) (50). Kanama, sigara içimi, düşük sosyoekonomik durum gibi risk faktörlerinin, gebede immün sistemini zayıflatarak fetal membranlarda steril bir inflamasyona neden olarak; bu yüzeylerde mikrobiyal invazyonun kolaylaştığı düşünülmektedir. Bu zeminde de sekonder olarak bakteriyel invazyon ve enfeksiyon gelişmektedir.

PPRM'da gözden kaçan patofizyolojik faktörlerden biri oksidatif stres (OS) ve OS'in aracılığı olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumudur. Sağlıklı gebelik, diğer fizyolojik durumlar gibi, reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidanlar arasında stabil bir redoks dengesi ile karakterize edilir. En yaygın iki ROS kaynağı, hücre solunum sırasında iç mitokondriyal membrandaki elektron taşıma sisteminden sızıntı ve fagositoz sırasında bağışıklık hücreleri tarafından salınmasıdır. OS, yüksek irtifada gebelik, antioksidandan fakir beslenme veya intrinsik mikrovasküler hastalık gibi fetoplasental ünitenin enerji ihtiyacının yüksek olduğu durumlarda, plasental mitokondriyal aktiviteyi ve ROS üretimini artırır. Bu durum bozulmuş bir redoks dengesine neden olur (51).

PPRM ile ilişkili davranışsal risk faktörleri, özellikle sigara içimi, kollajen matriksine zarar verebilecek ve antioksidan savunmaları tüketebilecek süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil iyonları ve nitrik oksit üretilmesine neden olur (52).

Kollajenin, ROS için birincil hedef olduğu gösterilmiştir. Süperoksit, fibriller kollajenin, 4-hidroksiprolin bölünmesini uyarır (53). Koryoamniyotik kollajenolitik enzimler, MMP-9 süperoksit dismutaz (SOD) veya glutatyon öncüsü N-asetilsistein tarafından baskılanırken, ROS aktivasyonuna karşı savunmasızdır. NAC, insan fetal membranlarında NF-kB ile aktive olan bir yolu ve ardından fosfolipid metabolizmasını, proinflamatuvar sitokin salınımını ve proteaz aktivitesini inhibe eder. Bu anlatılanlar, OS ve inflamasyonun PPRom ile ilişkisinde ana fenomen olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bu olaylar membran rüptür eşiğini düşürebilen dramatik biyokimyasal sonuçlara sahip maruziyetlere yanıt olarak başlatılır.

Fetal membran amniyon ve koryon katmanlarını birbirine bağlayan kollajen bakımından zengin ECM'nin bozulması, EMR'ye yol açan en önemli olaylardan biridir (54). Bu sürece, her bir kollajen tipine özgü substrat dönüşümünü katalize eden birkaç MMP aracılık eder. MMP aktivitesi, MMP'lerin ve bunların endojen inhibitörlerinin, dokuya özgü metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP'ler) transkripsiyonu, translokasyonu ve posttranslasyonel modifikasyonu ile fetal membranda sıkı bir şekilde düzenlenir (55,56). İnsan fetal membranlarında dengeli bir MMP/TIMP sistemi hem normal doğum sırasında hem de PPRom'da rol oynar. Çalışmalar, bu dengenin PPRom'da nasıl bozulduğunu henüz net bir şekilde tanımlamamış olsa da enfeksiyon veya inflamasyon ile ilişkili proteazların fetal zarlarda endojen MMP'leri aktive ederek kollajen devrine ve zar zayıflamasına yol açabileceği açıktır (57). On yıldan fazla bir süre önce, fetal membran apoptozisi, patolojik bir mekanizma olarak bildirilmiştir. Bu, apoptoz unsurlarının ağırlıklı olarak PPRom'lu kadınlardan alınan zarlarda görülmesi gerçeğiyle de desteklenmiştir (58). Enfeksiyon ve diğer endotoksinler, bu pro-apoptotik faktörleri indükleyebilir. O yüzden de yapılan çalışmada; preterm doğum yapan olgularda bu faktör aktivasyonu görülmezken, PPRom'lu olguların bu faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir (59). Klasik DNA fragmentasyon modeli (apoptoz tanısında kullanılır.) PPRom'lu kadınlardan alınan fetal membranlarda bildirilmiştir. Ancak apoptoz genellikle PPRom'da görülen büyük inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Ek olarak apoptozis kanıtı olarak kullanılan DNA parçalanması, nekroptoz gibi doku/hücre ölümü formlarında da görülebilir (60). OS ayrıca fetal membran hücrelerinde DNA fragmentasyonuna neden olur. Bu faktörler, membranları PPRom'a yatkınlaştırmada patolojik bir

mekanizma olarak apopitozun rolünde belirsizlik yaratmaktadır (61). İnflamatuar araçlar kinetiklerine ve dozlarına bağlı olarak çeşitli hücre ölümlerini indükleyebildiklerinden, PPRM'un her türlü hücre ölümüne sahip olması muhtemeldir.

Özetle, PPRM'da enfeksiyon, inflamasyon, kollajenolitik enzimler ve apopitozun rolü, belirli risk faktörlerine yanıt veren yolların, herhangi bir vakada hangi PPRM başlatıcılarının ve efektörlerinin etkin olduğunu göstermesi beklentisinden bağımsız olarak karakterize edilmiştir.

Bununla birlikte, bugüne kadar bu tür çalışmalardan elde edilen bulgular, PPRM ve preterm doğum oranlarında yararlı biyobelirteçler veya gelişmeler sağlamamıştır. PPRM'u değerlendiren çalışmalarda fenotipik heterojenlik, PPRM'u öngören bir biyobelirteç veya klinik göstergenin tanımlanmasının zor olmasının ana nedenlerinden biridir. Preterm doğum ve PPRM çeşitli şekillerde çakışır; 1) etiyolojik benzerlikler, 2) amniyotik sıvı ile serviko-vajinal sıvıda genital mikoplazma kolonizasyonu ve enfeksiyonları, 3) enfeksiyonla ilişkili inflamasyon ve biyobelirteçler, 4) klinik ve histolojik olarak kanıtlanmış koryoamniyonit. Bu etiyolojilerde ve klinik bulgularda benzerlikler olmasına rağmen, sağlam membranlarla PPRM ve preterm doğum arasında temel mekanik yollar farklıdır ve bu nedenle bağımsız fenotipler olarak düşünülmelidir. PPRM, fetal membranların hastalığı olarak kabul edilir (62).

Fetal membranları bir model olarak kullanarak hem PPRM hem de preterm doğum için altta yatan inflamasyon ve oksijen radikali (OR) oluşum mekanizmalarının üzerinde durmak istiyorum. İnflamasyon ve OR olmasına rağmen doğuştan gelen bağışıklık mekanizmasının ayrılmaz bileşenleri, OR belirteçleri (antioksidanlar, OR'nin neden olduğu hasarlar ve hasar ürünleri), proinflamatuvar biyobelirteçlere kıyasla kolayca araştırılmamaktadır. OR belirteçleri literatürde PPRM ve preterm doğum ile ilişkili olarak neredeyse hiç bildirilmemiştir (63). Aerobik enerji oluşturma işleminin bir parçası olarak ROS üretimi kaçınılmazdır ve bir dizi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistem tarafından bir denge içinde tutulmaktadır. (Redoks durumu) (64,65). Redoks dengesi, ROS'un üretimi ve ardından ortadan kaldırılmasıyla korunur. Hücreler, endojen enzimler, antioksidanlar ve diğer hücresel mekanizmalar yoluyla redoks durumunun ince ayarlı düzenlenmesiyle kendilerini

OS'ye karşı koruyabilirler. Düşük seviyelerde, genellikle biyolojik sistemlerde üretilen ROS, hücre için gereklidir. Hücre bölünmesi ve devamlılığı, hücreler arası iletişim, inflamasyon ve immün fonksiyonlar, otofaji ve stres cevabının oluşmasında etkilidir (66,67). Bununla birlikte, ezici redoks dengesizliği, biyolojik bir sistemin bu yüksek derecede reaktif molekülleri detoksifiye etme veya bunların neden olduğu herhangi bir hasarı onarma yeteneğini tehlikeye atar (66). Bu nedenle, ilki OS; ikincisi oksidatif hasar olarak adlandırılır (64).

ROS oluşumuna bağlı oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik inflamasyon ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere yetişkin hastalıklarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu anlatılan mekanizmayı kanıtlar nitelikte yapılan bir çalışmada; bir lipid peroksidasyon ürünü olarak OS ile ilişkili hasarın belirteci olan F2-Isop; membranlardaki OS hasarını ve hasarlı hücresel elementlerin doku ortamına veya biyolojik sıvıya salınımını belirlemek amacıyla kullanılmıştır (68). F2-Isop düzeylerinin, membranların intakt olduğu preterm doğum yapan kadınlara kıyasla; PPRM ve termde doğum yapan kadınlarda anlamlı yüksek olarak ölçülmüştür (69). Aynı benzer artışlar da Longini ve ark. tarafından da rapor edilmiştir (65). Ayrıca hamilelik sırasında sigara içen (OS indükleyici) kadınların, F2-Isop düzeyleri yine yüksek olarak belirlenmiştir. Bu, OS hasarının PPRM ve normal doğum ile ilişkili bir faktör olarak göstermekte ve OR ile fetal membran hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklar niteliktedir.

PPRM ve normal doğumda telomerlerin kısalması durumu

Telomerler, kromozom uçlarını koruyan kapak yapılarıdır ve uzunlukları hücreler bölündükçe ve yaşlandıkça yavaş yavaş azalır (70). Bu nedenle, telomer uzunluğu biyolojik yaşlanmanın bir ölçüsü olarak kabul edilir (71). Telomer uzunluğu, OS cevabı olarak da azalır. Ancak telomer uzunluğu yalnızca yaşlanmanın bir göstergesi değildir. Aynı zamanda guanin tekrar dizileri (telomer kapak yapısına hakim olan TTAGGG tekrarları), oksidative strese karşı aşırı duyarlıdır. Fetal lökosit DNA'sında (kordon kanı) ve PPRM'lu kadınlardan elde edilen fetal membranlarda telomer uzunluğu analizinde; önemli ölçüde daha düşük telomer uzunluğu olduğu görülmüştür. Bu veriler PPRM ve normal term doğumların OS ve OS hasarıyla bağlantılı olduğunu ve bu faktörlerin fetal membran yaşlanmasını hızlandırabileceğini

göstermiştir (72). Normal term gebeliklerde fetal membranların yaşlanması doğal bir fizyolojik süreçtir. Ancak bu doğal süreç, PPRÖM’da OS indükleyen risk faktörlerine yanıt olarak daha hızlı gerçekleştiği kanısına varılabilmektedir.

Gebe uterus ortamı, özellikle fetal dokular (yani plasenta), fetüs büyüdükçe çeşitli oksidatif durumlar ile ilerler (73). Fetal ve plasental büyüme, çeşitli oksidatif koşullara yanıt olarak değişen oksijen gerilimi ve OS durumuyla bağlantılıdır. Hücre solunuma yanıt olarak üretilen ROS, hücre sinyalleme ve büyümesinde yer alır. Bu nedenle, gebe uterusundaki OS durumu, fetö-plasental büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar (74,75). Fetal gelişim tamamlandığında, OS ve inflamasyon, doğumun tetiklenmesinden sorumlu bir faktördür. Oksidatif stres ve ROS düzeyi; 1) büyüyen fetüsün artan metabolik ihtiyacı, 2) intrauterin kompartmanlarda tükenmiş fetal antioksidan rezervi, 3) fetüsün artan metabolik ihtiyacını karşılamak için gerekli substrat artışının karşılanamaması, 4) uterusun gerilmesi; bu faktörler sonucunda artış gösterir. Normal term gebelikte eylemin başlamasına neden olur (76,77).

Özellikle PPRÖM’da, OS birikimi; enfeksiyon, besin yetersizliği (özellikle antioksidanlar), davranış faktörleri (sigara içimi, uyuşturucu ve alkol kullanımı), çok düşük veya yüksek BMI, bu risk faktörleri varlığında bir yanıt olarak meydana gelebilir. Bu faktörler, fetal membran hastalığına neden olarak membranların erken yırtılmasına neden olarak gösterilebilir.

Oksidatif hasar, yukarıda tarif edildiği gibi, diğer hücresel yapılarla birlikte lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin işleyişini etkiler. İnsan fetal membranlarında OS, p38 mitojenle aktive edilmiş protein kinazın (MAPK) aktivasyonuna neden olur. P38MAPK’lar, fonksiyonları önemli ölçüde farklılık gösteren dört stres tepkisi sinyal izoformunu (p38, α , β , γ , δ) içeren serin/treonin kinazların (mitojen aktive protein kinazlar) bir ailesidir (78). ROS aracılı fosforilasyon ve p38MAPK aktivasyonu, p16Ink4 ve p19arf’ı aktive ederek hücre döngüsü durması ve yaşlanmasına neden olur (79). Yaşlanma, hücre yaşlanmaya yatkın olabilen bir mekanizmadır. Yaşlanan hücreler inflamatuardır ve hücre ortamda dokulara kalıcı zarar verebilir (80). Termde doğum yapan kadınlarla, preterm doğum yapan kadınların fetal membranlarının incelenmesinde artmış OS ve artmış p38MAPK ile indüklenmiş yaşlanma gösterilmiştir (81).

Mekanik olarak veya hayvan modeli çalışlarında kanıtlanmamış olmasına rağmen, benzer olayların yırtılmadan önce zarlarda gerçekleşmesi beklenmektedir. Deneysel verilerde, PPRÖM'lu kadınlardan alınan membranların, preterm doğum yapan kadınlardan elde edilen membranlarla karşılaştırıldığında; 1) artmış DNA hasarı ve azalmış telomer uzunluğu, 2) azalmış antioksidan kapasitesi ve artmış oksidatif stres, 3) artmış p38MAPK aktivasyonu ve yaşlanma görölmüştür (82).

Özetle; PPRÖM, inflamasyon-oksidatif stres ekseninin bulunduğu fetal membranların hastalığıdır ve inflamasyon ve artmış ÖR, zar zayıflamasına yol açabilecek yolların aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Son veriler, ÖS'in zamanında fizyolojik olarak ve pretermde patolojik olarak ÖS'e yanıt olarak fetal membranların yaşlanmasına ilişkin moleküler kanıtlar sağlamakta, fetal membranların telomere bağımlı, p38MAPK sinyalci tarafından yönlendirilen yaşlanma aktivasyonuna neden olduğu görölmektedir. Fetal membranların yaşlanmasına katkıda bulunan bir mekanizma olan yaşlılık, fetal membranlarda daha fazla hasara yol açarak zayıflamaya veya yırtılmaya neden olabilen steril inflamasyona neden olabilir. Ek olarak gebelik sırasında doku yeniden şekillenmesi olasılığı olan fetal membranlarda mikro çatlaklar oluşabildiğini biliyoruz. Bununla birlikte PPRÖM membranındaki bu mikro kırıkların sayısındaki ve morfometrisindeki (genişlik ve derinlik) artış; membranların yeniden şekillenme kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu kırıklar, amniyotik sıvı için kanal görevi görebilir ve amniyotik sıvı sızıntısı ve inflamatuvar hücre ve mikrobiyal göç için kanal görevi görebilir. Yaşlanma ile ilgili diğerk çalışmalar da aktivasyon ve mikro kırık oluşumu ve bunların membran homeostazını sürdürmedeki rolünün, PPRÖM patolojisini anlamamızda daha fazla bilgi boşluğunu doldurması ve ayrıca yüksek risk altındaki gebeleri tahmin etmek için daha iyi tarama (biyomarker ve görüntüleme tabanlı) araçları sağlaması beklenmektedir (6).

2.1.4.Tanı

Kuru spekulum muayenesinde posterior fornikte sıvı birikimi veya direkt servikal ostian su gelişinin görölmesi, membran rüptürünü kanıtlar. Nitrazin/ Ferning test tanıdan emin olunmadığı zamanlarda uygulanabilir. Ancak kanlı su geliş, koit sonrası semen varlığı veya bakteriyel vajinosis yanlış pozitifliğe neden olabilir (83).

PPROM tanısının ardından koryoamniyonit ve latent periodun kısılmasını önlenmesi amacıyla vajinal muayene kontraendikedir (84).

Fetal sonuçların öngörülmesinde ve tanıda ultrason önemli bir yere sahiptir. En derin tek cepte <2cm amniyon volümünün olması oligo/anhidroamniyoz olarak değerlendirilir ve bu durum özellikle 24-34 haftalık gebeliklerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu olgularda pulmoner hipoplazi görülme sıklığı artmıştır (85).

Klasik PPRM'larda makat veya transvers geliş olan olgularda anhidroamniyoz sıktır. Ancak baş geliş olan olgularda, önde gelen fetal baş membranın rüptüre olan alanına oturarak, sıvı akışını engelleyebilir. Bu da fetal ürinsasyonla beraber varolan amniyon volümünü arttırabilir (86).

Geleneksel invazif yöntemlerden amniyosentez ile amniyon sıvı örneğinin hücre kültürüne ekilerek pozitif kültür sonucu ile de tanı konulabilmektedir. Yine amniyosentez ile amniyotik kaviteye indigo carmine boyası infüzyonu yapılarak da su gelişini tayini kanıtlanabilmektedir (Tampon test) (87). Daha güncel olarak, FDA tarafından kabul gören plasental alfa makroglobulin-1 ölçümü de tanı yöntemlerinden biri olarak çalışılmaktadır. PAMG-1; desidua tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Bu glikoprotein bol miktarda amniyotik sıvıda bulunmaktadır (2000-25000ng/mL). Maternal kanda 5-25 ng/mL, servikste ise daha da düşük konsantrasyonlarda bulunur (0.005-0.2 ng/mL).

Sosa ve ark. PPRM olgularında PAMG-1 testi ile pozitif tampon testi olan olguları karşılaştırdıklarında %100 sensitif, %99.1 spesifiteye ulaşmışlardır. Bu demek oluyor ki, PAMG-1 tayini ile invazif yöntemler kullanmadan yüksek doğrulukta tanı konulabilmektedir (88). Lee ve ark. transservikal ve amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvılarında a-fetoprotein (AFP), b-insan koryonik-gonadotropin (bhcg) ve prolaktin düzeylerini karşılaştırarak incelemiştir. Bu proteinler ile PPRM arasında güçlü korelasyon olduğu görülmüştür (86). Kunze ve ark. vajinal sekresyonda TNF-alfa düzeylerini incelemişlerdir ve PPRM ile arasında güçlü ilişki olduğu görülmüştür. Amniyon sıvısında yüksek IL-6 ve TNF-6 düzeyleri; fetal inflamatuvar cevabın varlığı ve histolojik funit bulunan olgularda tanı ve tedavinin takibi açısından değerli olarak bulunmuştur (89).

2.1.5. PPROM Komplikasyonları

Membranların erken yırtılması durumunun en önemli komplikasyonları erken doğum haftasına bağlı olarak prematürite, maternal ve fetal enfeksiyonlar, kord sarkmasına bağlı umbilikal kord basısı ve asfiksi; yine oligohidroamniyoz ve erken doğuma bağlı pulmoner hipoplazi ve fetal deformitelerdir (37).

Pulmoner hipoplazi doğum haftası ile doğru orantılıdır. 19.haftada %50, 22.haftada %25 ve 26.haftadan sonra %10'dan az oranda görülür. Plasenta dekolmanı da PPROM'ların %5-6'sında görülür. Özellikle su gelişi sonrası kanama olmuşsa bu oran %25'e çıkmaktadır (90). Membranların yırtılmasının ardından gebelik yaşı ile ters orantılı olarak uterin kontraksiyonların başladığı görülmüştür. Erken gebeliklerde membran rüptürü ile eylemin başlaması arasındaki latent faz uzun iken; termde bu süre kısalmır. Termdeki gebelerde su gelişini izleyen ilk 24 saatte doğumlarından %90'ı kendiliğinden başlar. 28-34.gebelik haftalarında bu oran yarıya diğer ve ilk 24 saatte %50'si, ilk bir hafta içinde de %80-90 gebenin spontan kontraksiyonları başlar (91).

En önemli komplikasyon olan maternal ve fetal enfeksiyon, sosyoekonomik durum, gebelik haftası, latent period süresi ve amniyon volümüne bağlıdır. Latent period uzadıkça (ilk 24 saati geçen olgularda) enfeksiyon riski artmaktadır. Koryoamniyonit riski, sık vajinal muayene ve interval monitorizasyonda artmaktadır. 25.gebelik haftasının altında ise koryoamniyonit riski ilk 72 saatten sonra artmaz. Etkilenmiş gebelikte oligohidroamniyoz varsa enfeksiyon riski artmaktadır (92). 37. haftadan sonra membranların yırtılması sonucu koryoamniyonit gelişme insidansı %9 civarındadır. Bu oran 34.gebelik haftasından önceki gebeliklerde ise %15-25 arasındadır. Koryoamniyonite sebep olan endometrit durumu myometrium ve parametriumu yayılabilir. Maternal sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, renal yetmezlik ve maternal ARDS gelişmesine sebep olabilir (22). Koryoamniyonite neden olan mikroorganizmalar çok çeşitli olup, öncelikle aerobik ve anaerobik Streptokoklar, aerobik koliform gram negatif bakteriler, Bakteriodes ve Fusobakterium türü anaeroblardır (92). Maternal enfeksiyonun yanında, fetüste de yenidoğan dönemi enfeksiyon riski %1.4 artmıştır. Annede koryoamniyonit varsa bu oran %8.7'ye çıkmaktadır (93). Yenidoğanda 34. gebelik haftasının altında latent period ile enfeksiyon arasında direkt bir ilişki olmamasına rağmen, termdeki gebelerde 72

saatten uzun su gelişi durumunda perinatal morbidite ciddi şekilde artmaktadır. Konjenital menenjit, sepsis veya pnömoni görülebilir (92).

Azalan amniyon volümüne bağlı olarak, fetüsün normal akciğer gelişimi ve ekstremiteler gelişimi etkilenebilir. Özellikle 22.gebelik haftasının altında uzun süreli oligohidroamniyoz durumunda pulmoner hipoplazi sıklıkla görülmektedir. EMR'nin latent periodu ve oligohidromaniyozun derecesine bağlı gelişen ekstremiteler deformiteleri sıklıkla ekstremitelerde kontraktür ile kendini göstermektedir (22).

2.1.6. Yönetimi

PPROM yönetimi, gebeliğin uzamasının faydaları ile intraamniyotik enfeksiyon riski ve bunun anne ve bebek üzerindeki sonuçlarının dengelenmesini amaçlayan bir dizi yaklaşım gerektirir (50, 94).

Yenidoğan mortalite ve morbiditesinde en önemli belirteç doğumdaki gestasyonel yaştır. Bu yüzden mümkün olduğunda konservatif yaklaşım, üzerinde durulması gereken en önemli konudur. Gebelik haftası 24-37 olan olgularda anne ve fetüs açısından olası riskler nedeniyle yönetim zordur. Fetüs açısından primer risk prematüriteyken; enfeksiyon ve buna bağlı komplikasyonlar maternal açıdan risk oluşturur (95). Prematüritenin getireceği risk yanında bekleme tedavisi görece daha kabul edilebilir görülmektedir. Aynı zamanda yenidoğan akciğer matürasyonu için tokoliz uygulanması ve kortikosteroid kullanımı ile beraber maternal enfeksiyon için antibiyotik verilmesi güncel yaklaşım olarak uygulanmakla beraber halen tartışmalıdır. Yönetimde ilk 24-48 saat süresince fetal kalp atımı ve uterin kontraksiyon takibi yapılır. Güven verici durumda bekleme tedavisi uygulanır. Bu hastalarda immobilizasyon nedeniyle derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır. Maternal vital bulgular yakın izlenmeli, taşikardi ve ateş varlığında koryoamniyonit akla gelmelidir. Koryoamniyonit varlığında hızlıca doğum planlanmalıdır.

Fetal iyilik halinin ve amniyon volümünün değerlendirilmesi, bekleme yönetiminin devamı açısından önemlidir. 2 cm'den az amniyon varlığı oligohidroamniyoz olarak değerlendirilir. Güven veren diğer bulgular yanında oligohidroamniyoz tek başına doğum endikasyonu değildir. Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden, preterm eylemde enfeksiyon göstergesi açısından

güvenilir bir test değildir. Koryoamniyoniti destekleyen klinik bulgular varlığında beyaz küre takibine gerek yoktur. Vajinal muayene membran rüptürü ve doğum arasındaki latent dönemi kısalttığı için önerilmez (96). Gebelik haftası 13-26.haftalarında olan olgularda prognoz kötüdür. Özellikle 20. haftanın altındaki olgularda doğum bir seçenek olabilir. Amniyoinfüzyon bir diğer yaklaşımdır. Fetal viabilite oranı %12-60 arasında değişiklik gösterir (22). Doğum 34.-36.haftalar arasında olursa prognoz çok daha iyi seyreder. Ciddi neonatal morbidite ve mortalite nadirdir. Konservatif yaklaşımın 34 haftanın üzerinde yararı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle 34.haftanın üzerinde kortikosteroid önerilmez (97). 32.-33.gebelik haftalarında mümkünse fetal akciğer matüritesi bakılmalı, matür ise doğurtulmalı; matüriteye bakılamıyorsa veya matür değilse kortikosteroid ve koryoamniyonit açısından antibiyoterapi verilmelidir. Kortikosteroid etkisi için 48 saat beklenip doğum planlanmalıdır (98).

Yapılan iki büyük çalışma, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) ve Maternal Fetal Medicine Units (MFMU), PPRM olgularında antibiyotik kullanımını incelemiştir. Buna göre 48 saat süre ile intravenöz ampisilin 2 gr 6 saatte bir veya eritromisin 250 mg 6 saatte bir ve idamesinde de oral amoksisilin 250 mg 8 saatte bir veya eritromisin 250 mg 6 saatte bir olmak üzere 7 günlük antibiyoterapi uygulanmıştır. Çalışmaların sonucunda antibiyotik kullanımı latent periyodu uzatmıştır, neonatal morbidite antibiyotik grubunda az görülmüştür. B grubu streptokoklarla oluşan sepsis azalmıştır (99). NICHD-MFMU bugünkü kanıtlara göre 7 gün antibiyotik önermektedir ve 7 günden fazla antibiyotik kullanımından dirençli mikroorganizmalar gelişmesi nedeni ile kaçınılmalıdır.

Antibiyotik ve probiyotikler

Tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi için önceden tahmin edilebilir PPRM ve oligohidroamniyoz ile komplike olan gebeliğin devamlılığına ilişkin potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması gereklidir (100).

Minimal invazif fetoskopik cerrahinin bir komplikasyonu olarak sıvı sızıntısı oluştuğunda, gebeliğin gözlem dönemini uzatmak için bekleme yöntemi uygulanır. Prosedüre bağlı sızıntı meydana geldiğinde enfeksiyonun ilk belirtilerinin izlenmesi gerekir. (Maternal ve fetal kalp hızı, maternal vücut sıcaklığı ve laboratuvar bulguları).

Ancak genel olarak steril invazif bir prosedürden sonra amniyotik sıvı sızıntısı, spontan PPROM'a göre daha az sıklıkla meydana gelir. Prosedüre bağlı PPROM'u takiben yenidoğan komplikasyonu ve ölüm riskini azaltmak için 34.gebelik haftasının tamamlanması bildirilmiştir. 34.gebelik haftasının tamamlanmasının ardından spontan PPROM'u takiben doğum indüksiyonu önerilir (84,101).

Yudin ve ark. Kanada'da PPROM'da antibiyotik tedavisi önerilerini yayınlamıştır. (SOGC). 32.gebelik haftasında PPROM'u takiben, doğum yapmayan gebelerde, gebeliği uzatmak ve maternal ve neonatal morbiditeyi azaltmak için antibiyoterapi uygulanmalıdır. Tablo 1' de yönetimin özeti sunulmuştur (102).

Tablo 1: Kılavuzlara göre antibiyoterapi rejimleri

Kılavuzlar	Antibiyotik	Öneri
ACOG (Amerika kılavuzu)	Penisilin Ampisillin (alternatif) Eritromisin (<32 rezistans) Klindamisin	Önerilmez Eğer izole edilen mikroorganizma duyarlı ise.
DGGG (Almanya)	Penisilin G Mezosisillin, Piperasillin, Klindamisin, Ampisillin, Eritromisin veya Sefazolin (alternatif)	5 milyon ünite IV, ilk doz. 2,5 milyon ünite IV, 4 saatte 1, doğuma kadar.
RANZCOG (Avusturya/ Yeni Zelanda)	Ampisillin/Amoksisillin ve Eritromisin (≤ 32 hafta) Eritromisin (alternatif tek doz) GBS pozitif gebede; Penisilin veya alternatif olarak Ampisillin IV, Klindamisin veya Eritromisin (Penisilin allerjisi varsa). Sefazolin veya Vankomisin alternatif olarak kullanılabilir. (20 mg/kg IV, 8 saat arayla-maks 2 gr)	2gr IV; 250 mg PO 8 saat arayla, 5 gün. 250 mg PO, 6 saatte 1, 10 gün.
RCOG (UK)	Penisilin Eritromisin (Penisillin allerjisi varsa) GBS pozitif gebede: Benzatilpenisilin (3 gr IV ve 1,5gr- 6 saat arayla doğuma kadar) veya Klindamisin (900mg, 8 saat arayla-penisillin allerjisi varsa); alternatif olarak Vankomisin.	10 gün
SOGC (Canada)	Ampisillin Ve/veya Eritromisin (Penisilin allerjisi varsa tek başına)	2 gr IV, 6 saatte 1, 48 saat süreyle. Amoksisillin 250mg PO 8 saatte 1, 5 gün.

	GBS için profilaktik; Penisillin G 5000000 U IV; 2500000 MU 6 saat arayla) Veya Sefazolin (2gr IV; 1gr 8 saat arayla) Veya Eritromisin (500mg 6 saat arayla) veya Klindamisin (900 mg IV her 8 saatte 1) (Penisillin allerjisi varsa)	250 mg IV, 6 saatte 1, 48 saat süreyle; 333 mg PO her 8 saatte 1, 5 gün veya 250 mg PO 6 saatte 1, 10 gün.
--	---	--

Lee ve ark. seftriakson, klaritromisin ve metronidazol kombinasyonunun latent süresini uzattığını, neonatal sonuçları iyileştirdiğini, akut histolojik koryoamniyonit/funit'i azalttığını ve özellikle intraamniyotik enfeksiyonu ve inflamasyonu olan amniyotik sıvı kültürü pozitif veya amniyotik sıvıda yüksek MMP-8 (>23 ng/mL) konsantrasyonuna sahip olgularda, sonuçların iyileştiğini göstermişlerdir (103, 104). Bu antibiyotik kombinasyonu aynı zamanda intraamniyotik inflamasyonu ve enfeksiyonun daha başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasıyla ilişkilendirilmiştir. PPRom'lu hastada ampicillin ve/veya sefalosporin içeren bir antibiyotik rejimine göre daha sıkı kontrol sağlamış olup sekonder enfeksiyon ve inflamasyonu engellemiştir (103).

Beklenen tedavi ve antenatal kortikosteroidlerin yanı sıra, geniş spektrumlu antibiyotikler; bakteriyemi ve koryoamniyoniti önlemek için orta trimester PPRom'da görece sınırlı başarı ile rutin olarak kullanılmaktadır. Amniyotik membranlar ve göbek kordonu etkili bir kılcal damar ağına sahip değildir ve anne dolaşımından gelen antibiyotik, yüzeylerde yeterli konsantrasyonlarda kolonize olan bakterilere ulaşamaz. Antibiyotik içeren fetal idrarda, membran rüptürü nedeniyle amniyotik boşluğu çok çabuk terk eder bu yüzden bu yüzeydeki bakteriyel kolonizasyon elimine edilemez (105,106). Klavulonik asit içeren veya içermeyen eritromisin reçetesinden sonra ORACLE-1 denemesini tamamlayan 4148 kadından doğan 7 yaşındaki çocukların analizinde, gebeliğin uzadığı ve neonatal morbiditede azalmayı gösteren çok sayıda yayın olmasına rağmen, bu grupta plasebo grubuna kıyasla fonksiyonel bozukluk ve eğitim sonuçlarında anlamlı bir azalma gösterilmemiştir. (%38.3'e karşı %40.4) (107). Her iki antibiyotiğin de yaşanan genel davranış zorlukları düzeyi ve birinci anahtar aşamada okuma, yazma veya matematikte, her seviyeye ulaşan çocuklara oranla önemli bir etkisi olmamıştır. Spontan preterm doğum eyleminde bulunan kadınlarda, PPRom'luların aksine, belirgin enfeksiyon olmaksızın antibiyotik kullanımı; 7 yaşındaki çocuklar arasında

değişken fonksiyonel sonuçların olduğunu göstermiştir. Ancak 11 yaşındaki eğitim testi skorlarında fark görülmemiştir (108,109). Cousens ve ark. yüksek sosyoekonomik ortamda antibiyotik tedavisinin, prematüre ve doğum sonrası enfeksiyon komplikasyonlarını azaltacağını öne sürmüşlerdir. Diğer tedavilere (antenatal steroidler, sürfaktan tedavisi, ventilasyon, antibiyotik tedavisi) erişimin düşük olduğu düşük sosyoekonomik ortamlarda, PPRM için antibiyotiklerin prematüre komplikasyonlarında bağlı neonatal ölümlerin %4'ünü ve enfeksiyonların %8'ini önleyebileceğine dair orta güvenilirlikte kanıtlar gösterilmiştir (94). Kenyon ve ark. gebelik sırasında eritromisin veya amoksisilin-klavulonik asit kullanan, PPRM olmayan gebelerden doğan çocuklarda artmış oranda serebral palsi geliştiğini yayınladı (109). Meeraus ve ark. hamilelik sırasında reçete edilen makrolid ile artmış serebral palsi veya epilepsi riski arasındaki artmış ilişkiyi tanımlamıştır (110). Combs ve ark., plasebo ile karşılaştırıldığında, haftalık 17-hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyonlarının, <30 haftalık PPRM'lu gebelerde, gebeliği uzatmadığını ve perinatal morbiditeyi azaltmadığını bildirmiştir (85).

Plasenta, fetüsü yabancı maddelerden koruyabilmek için seçici geçirgen bir bariyerdir. Bu nedenle, fetüsü sepsisten korumak için minimum inhibitör etkili preparatlar halen tartışmalıdır. Enfeksiyöz komplikasyonlar, bakteri kolonizasyonunun ortadan kaldırılamaması nedeniyle obstetrik alanlarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Kortikosteroidler

Akciğer olgunlaşması için kortikosteroid uygulanması, <34.gestasyonel haftaya yakın doğum için rutin obstetrik uygulamanın bir parçasıdır. Tedavi seçeneği, iki ardışık gün boyunca tek bir betametazon (12mg IV/IM 24 saat arayla) veya deksametazon (her 12 saatte bir 6 mg IV/IM) enfeksiyondur. Deksametazon, glukokortikoid reseptörlerine daha büyük bir affinite ile karakterize olmasına rağmen, betametazon daha uzun yarı ömre sahiptir (111).

Betametazon deksametazona kıyasla RDS'nin önlenmesinde üstündür; ancak intraventiküler kanamanın azaltılmasında aynı üstünlüğü gösterilmemiştir (112). Bu iki kortikosteroidin birlikte kullanımı test edilmemiştir.

Erken doğum tehditi olan gebelerde; iki dozdan oluşan ilk tedavinin tamamlanmasından sonra verilen doğum öncesi tek doz betametazon kurtarma dozunda; RDS ve erken komplikasyonları önlediği görülmüştür. Bununla birlikte bu riskler azamış doğum ağırlığı ile paraleldir (113,114).

Tokoliz

Tokolitik ajanlar, doğum eylemin en az ilk 48 saati için gecikme süresini uzatmak için önemli bir müdahaledir. Bu ek süre, kortikosteroidlerin uygulanmasını takiben, tam bir akciğer olgunlaşmasının sağlanması için önemlidir.

Her ülkenin tokoliz için kendi tercih ettiği bir tedavi protokolü vardır. Amerika'da kalsiyum kanal blokörü (KKB) olan nifedipin, ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Diğer ajanlara göre daha az yan etkiye sahip olması bu seçimde belirleyici olmuştur. Tokoliz için başlangıç dozu 10 mg'dır. İlk 1 saat içinde her 15 dakika ara ile 10 mg nifedipin ile yükleme dozu yapılır. Düşük dozun amacı; baş ağrısı(yaygın) gibi KKB'inin yan etkilerini ve maternal hipotansiyon, ortostatik vertigo, güven vermeyen fetal kalp atımı, fetal ölüm gibi nadir yan etkileri en aza indirirken, uterus kasılmalarında azalma sağlamaktır. Günlük idame dozu 6-8 saatte bir 20 mg'dır ve maksimum doz 120-150 mg/gün'dür.

Magnezyum sülfat, Amerika'da yaygın olarak birinci basamak tokoliz tedavisinde ve Japonya'da da ikinci basamak müdahale olarak kullanılmaktadır. Magnezyum, kalsiyum alımının modülasyonu ve miyozin hafif zincir kinaz aktivitesinin azaltılması yoluyla hücre zarına kalsiyum akışı için rekabetçi bir inhibitördür. ACOG, magnezyumun <32. Gebelik haftasına sahip fetüslerde nöroprotektif olarak kullanımını önermektedir. Önerilen doz; başlangıç dozu bolus olarak 20-30 dakika içinde 4-6 gr; ardından 24 saate kadar idame dozu saatte 1-2 gr'dır. Tokolizin terapötik dozu merkezler arasında farklılık göstermektedir. Öyle ki, Almanya'da magnezyum tedavisi, erken doğum eyleminin tedavisinde kılavuzlardan çıkarılmıştır (115). KKB ve magnezyum sülfat (IV) kombinasyonu, maternal pulmoner ödem gelişme riskini 4-5 kat arttırabilir.

Oksitosin reseptör antagonisti olan atosiban; Almanya'da ilk sıra tokolitikdir. 48 saat atosiban uygulamasının yaklaşık 7 gün boyunca uterus kasılmalarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Fenoterolhidrobromid gibi b-mimetikler de Almanya'da ilk 48

saat için birinci basamak tedavidir. En yaygın yan etkileri taşikardi, huzursuzluk, hiperglisemi, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından beta agonistlerin kullanımına ilişkin son kara kutu uyarısı, bu ajanların Amerika'da tokolitik olarak kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır. Van Vliet ve ark. yakın zamanda yayınlanan, erken doğum tehdidi olan kadınlarda nifedipin ve atosiban ile 48 saatlik tokolizin benzer perinatal sonuçlarla sonuçlandığını göstermişlerdir (116).

Prostaglandin inhibitörleri (PGI), COX-1 ve COX-2 inhibitörleri (indometasin) gibi seçici olmayan veya seçici COX-2 inhibitörleri (selekoksib ve rofekoksib), tokolitik ajanlar olarak kullanılabilir. Ancak, bazı yazarlar, ultrasonla duktus arteriosus akımının ve amniyotik sıvı volümünün sürekli izlenmesinin sağlanamadığı durumlarda, kullanımın <32.gestasyonel haftalarla sınırlandırılması gerektiğini ve kısa süreli kullanılması gerektiğini önermişlerdir.

Fetal membran onarımı

Kollajen veya jelatin tıkaçların kullanımı, trombosit/ fibrinojen bulamacı ve ayrıca fetal membran kusurlarının endoskopik kapatılması dahil olmak üzere membran rüptürü kapatmak için sayısız girişim araştırılmıştır (117,118). Amniopatch, Quintero ve ark. tarafından 1996'da tanıtıldı. Yazarlar, amniopatch ile membranların mühürlenmesinin 8/12 (%66) hastada meydana geldiğini bildirmiştir. Geçici amniopatch ile tedavi edilen hastaların 5/10'unda (%50) fibrinöz intraamniyotik bantlar gelişti. Tüm vakalarda fibrinöz bantlar, fetüsün bir ekstremitelerini veya umbilikal kordu sıkıştırmıştır. Üç bebeğe nörolojik morbidite, biri mikrosefali, biri perisilvian sendromu tanısı almıştır. Üçüncü bebek, prematüriteye bağlı şiddetli beyin hasarı nedeniyle yaşam desteğinden çıkarılmıştı (119). Ancak Deprest ve ark. amniopatch'in PPRM'u takiben daha uygun bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve kullanımın bir seçenek olabileceğini bildirdi (120). Chmait ve ark. ikizden ikize transfüzyon sendromu ile kombine PPRM hastalarında lazer cerrahisinden sonraki 15 gün içinde, vakaların üçte ikisinde amniopatch kullanarak, yenidoğan sonuçlarını iyileştirmeyi başardılar (121).

PPROM sonrası servikal serklajın tutulmasıyla ilgili optimal yönetim tartışmalıdır. Koryoamniyonit durumunda, hemen doğum tartışılmazdır. Ancak acil doğum kararı verilse bile, gebelik haftasına bağlı şiddetli prematürite durumunda

sonuçlar zayıf olarak değerlendirilmiştir. PPROM'u takiben serklaj dikişlerinin alınmasının, ilk 24-48 saatlerde doğum eyleminin başlamasını önemli lde hızlandırdığı grlmştir (OR 6.27). Ancak dikişlerin yerinde bırakılması da artmış koryoamniyonit riski ile ilişkilidir (OR 1.78) (122). Bu sebeple, optimum bir yönetim konusunda net bir fikir birliği yoktur. Yönetim duruma göre uygulanmalıdır. PPROM'dan sonra latent srenin uzaması, daha şiddetli maternal ve fetal enfeksiyon insidansı ile ilişkilidir (123). Drassinower ve ark. yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında, intrauterin PPROM ortamına uzun süre maruz kalmanın, motor ve mental olarak olumsuz nrogeleşimsel sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir (124).

Amniyoinfüzyon teknikleri

Son zamanlarda, amniyoinfüzyon (AI) ile ek tedavi, tedaviden sonraki bekleme süresini uzatmak için bir seçenek olarak ortaya ıktı. Amniyoinfzyonun, olumsuz nrogeleşimsel riskleri arttığına yönelik bir kanıt bulunamamıştır (125). Porat ve ark. erken PPROM olgularında, seri trasnabdominal AI ile PPROM ile ilişkili morbidite ve mortalite oranlarını iyileştirebileceğini ileri srmştir. Subkutan olarak implante edilmiş bir port sistemi yoluyla, amniyon sıvısına benzer hipotonik bir solüsyon ile sürekli amniyoinfüzyon; bakteriyel kontaminantların temizlenmesinde olumlu sonuçlar doğurabilir (125). Tranquilli ve ark. seri transabdominal AI'nin latent sresin medyan değerinin 21 güne kadar uzatılabileceğini bildirmişlerdir (126). De Santis ve ark. prosedür sonrası amniyotik sıvı hacmi değerlendirmesi ile, PPROM hastalarının bu tekrarlayan AI'in (müdahale başına 250 mL) herhangi bir fayda göstermediğini, çünkü sıvı kaybının sonraki 6 saat içinde meydana geldiğini bildirmişlerdir (127). Locatelli ve ark. seri AI'in birincil olarak latent periodu uzatarak neonatal sonuçları iyileştirebileceğini bulmuştur (128). PPROM ve oligohidroamniyozlu hastalarda doğum için anlamlı olarak daha kısa süre, %20 daha düşük neonatal sağkalım, %62 pulmoner hipoplazi ve %60 nörolojik engel oranı vardır. Roberts ve ark. transabdominal AI ile maternal ve perinatal sonuçlarda anlamlı bir fark göstermediği sonucuna varmışlardır. Seri AI'un pozitif fetal sağkalım etkisi, maalesef artmış neonatal ölüm riski ile dengelendi; AI grubunda 14 yenidoğan, kontrol grubunda 9 yenidoğan lmştir (129). AI için salin solüsyon seçimlerinin (ph 5.0 (4.5-7.0) ve 308

mOsm/L ozmolariteye sahip 9 g/L NaCl) olması, insan amniyotik sıvısından büyük sapmaları nedeniyle uygunsuz olabilir. Daha yüksek NaCl seviyesine sahip solüsyonların kullanılması fetal programlanmayı değiştirebilir. İkinci olarak, fetal deri, amniyotik sıvı elektrolit konsantrasyonlarının değişmesine hala çok geçirgendir. Üçüncüsü, sodyum ve klorür birikimi, insan hücrelerinin plazma zarında bulunan sodyum-potasyum pompasını bozabilir ve organların performansını bozabilir. (Örneğin kalp, akciğer, beyin). Uygulama sıvısı, bu çalışmada AI sonrası yüksek ölüm oranlarını açıklayabilir. Dahası, AI yönteminde tekrarlayan delinme, amniyotik membranın uterustan ayrılması, plasenta dekolmanı ve fetüste travmaya neden olan umbilikal kord hasarı riskini arttıracaktır.

2014 yılında Hollanda'da oligohidroamniyozlu PPRM hastalarında intraamniyotik Ringer Laktat infüzyonu ile yeni bir çalışma başlatılmıştır. (NRT3492 Dutch Trial Register) Transservikal AI ve serklajın, PPRM'un ortaya çıkmasından sonra amniyotik kese yapıları da dahil olmak üzere fetüste artan enfeksiyon ve mekanik hasar riskini arttırdığı gösterilmiştir (129).

Klasik PPRM'da "yıkama" yöntemi

Deri altına implante edilmiş bir port sistemi aracılığı ile sürekli uzun süreli amniyoinfüzyon, amniyotik boşluğa kronik bir lavaj oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Uzun süreli sürekli amniyoinfüzyon için, normal salin solüsyonlarının kullanımını, maternal ve muhtemelen fetüsün tuz ve eser elementlerle aşırı yüklenmesi ve yıkanması nedeniyle olumsuz etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (130).

Gilbert ve Brace, fetüsün 200-205 mL/kg/gün amniyon sıvısını yuttuğunu yayınladı (131). Normal salin solüsyonu ile sürekli amniyoinfüzyon, fetal koyunlarda Na ve Cl konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırmıştır (132). Arteryel hipotoni, astım, deri, egzema gibi kronik hastalıkların gelişmesine neden olan DNA metilasyonuna bağlı epigenetik değişikliklere neden olur. Doğal insan amniyotik sıvısına benzer hipoozmotik salin solüsyonuna geçtikten sonra, bu reaksiyonlar gözlemlenmedi. Retrospektif çalışmalar, port sistemi aracılı sürekli hipotonik solüsyon infüzyonu ile, 2.trimesterde hem PPRM hem de oligo/anhidroamniyozlu olan gebelerde, latent dönemi ortalama 49 gün uzatmıştır. Bu uzamaya bağlı olarak da

pulmoner hipoplazi ve neonatal sepsisi azalmıştır. Sürekli lavaj durumu koryoamniyonit gelişimini engeller (130).

Deri altına implante edilmiş bir port sistemi ile sürekli amniyoinfüzyon, “yıkama yöntemi”, PPRom tedavisi için tıpta prosedürlerin uluslararası sınıflamasına dahil edilmiştir (133). İrrigasyon ve debridman, kontamine yaraların ve vücut boşluklarında oluşan yaraların yönetiminde önemli bir rol oynar. Aslında, iltihabi yapıları ortamdan uzaklaştırmadan antibiyotik uygulaması, çoklu-dirençli bakteri oranını arttırabilmektedir (134).

Kolonize bakterileri hedef alan bir antibiyotiğin intraamniyotik uygulanması ile kombine edilen sürekli infüzyon ile seçilmiş olgularda işe yarayabilmektedir. Bu tür bir tedavinin fetal gelişim ve fetal mekanizmalar üzerindeki etkisi için çalışmalar devam etmektedir. Bu tedavinin maliyet sorunu da halen tartışmalıdır (130).

PPROM yönetimini toparlarsak; ilk adım PPRom’un tipinin doğru bir şekilde tanımlanması gereklidir (Vajinal sıvının klinik araştırması ve immünolojik test). Klinik değerlendirmeden sonra, gebeliğin latent dönemi uzatılarak bekleme tedavisi mi yoksa koryoamniyonit veya fetal enfeksiyon bulguları nedeniyle doğum kararı mı verileceğine dair karar verilmelidir. Antenatal kortikosteroidler ve maternal sistemik antibiyotik tedavisiyle konservatif PPRom yönetimin kısa vadeli faydaları iyi bilinmektedir. 24.-34.gebelik haftaları arasında akciğer matürasyonu için kortikosteroid uygulaması altın standarttır. İlk antibiyotik seçimi, beta-laktam grubu ve makrolid’dir. (Eritromisin veya klaritromisin). Bununla birlikte, eritromisinin transplasental geçişi nedeniyle tercih sırasında değerlendirilmelidir. En iyi seçim, antibiyotiklerin kombinasyonu ile sağlanır. Antibiyotik tedavisi servikal kültür, amniyon sıvı kültürü incelenmesinin sonuçlarına ve bakteriyel direncin varlığına yönelik olarak tasarlanmalıdır. Tokoliz, yenidoğan respiratuar distress sendromu’nun önlenmesi için kortikosteroid tedavisinin tamamlanmasına izin vermek için başlangıç tedavisinde iyi bir seçenektir. 24-32.gebelik haftaları arasında magnezyum sülfat ile nöroproteksiyon düşünülebilir. Koryoamniyonit belirtileri (CRP, lökositoz, IL-6, prokalsitonin, ateş takibi, amniyotik sıvı tayini), yenidoğan ve maternal komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir. Amniyon sıvısı ile benzer elektrolit dengesine sahip olmayan solüsyonların sürekli infüzyonu, fetüste geri dönüşümsüz olarak fetal olgunlaşmayı bozabilir ve özellikle fetal böbrek, deri, göz, bağırsaklar ve

bronkopulmoner sistemde hasara neden olabilir (135). Oligo/anhidroamniyoz ile komplike olan klasik PPRom'da özellikle <28.gebelik haftasında olan olgularda, sürekli amniyoinfüzyon ile yıkama yönteminin umut vaad ettiği görülmektedir. Ancak standart yaklaşımın bir parçası olarak kabul edilebilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Benzer şekilde, yıkama yönteminin intraamniyotik antibiyotik ve/veya sürfaktan uygulamaları ile kombinasyonun, daha geniş klinik kullanım için önerilebilmesi için gelecekteki klinik deneylerde kanıtlanması gerekmektedir.

Son olarak, PPRom yaşayan kadınlara, sonraki gebelikte de benzer bir komplikasyon riskinin yüksek olduğu ve gelecekteki gebeliklerde doğum öncesi bakıma erken başlamasının başka bir erken doğum riskini azaltabileceği konusunda bilgilendirmesinin yapılması gerekmektedir (136).

2.1.7. PPRom'da doğum kararı

Morris ve ark. bu konuda yapılan en büyük randomize kontrollü çalışmayı (PPROM Trail-PPROMT) gerçekleştirdiler. Bu çalışmada 34 ile 36+6 gebelik haftasına sahip olgularda hemen doğum ile gözlem yönetimi karşılaştırıldı. Buna göre, hemen doğum (acil doğum), yenidoğanlarda solunum sıkıntısı riskini ve ayrıca yoğun bakım ünitesinde geçirilen süreyi arttırmıştır. Öte yandan, gözlem yönetimi grubunda daha yüksek oranda antepartum ve intrapartum hemoraji, daha uzun hastanede yatış ve daha düşük oranda sezeryan riski olduğu görülmüştür (137).

PPROMT'in de dahil edildiği 12 çalışmalık bir Cochrane meta-analizinde, 37.gebelik haftasından önce PPRom olan kadınlarda planlı erken doğum ile gözlem tedavisi karşılaştırılmıştır. 34. ile 37.haftalar arasında PPRom için alt grup analizinde; endometrit ve yenidoğan enfeksiyonu açısından fark gösterilmemiştir. Öte yandan, erken doğuma bağlı respiratuar distress sendromu ve sezeryan oranı artmış, koryoamniyonit riski azalmış olarak görülmüştür (138). 690 kadını içeren 7 çalışmanın meta-analizi, doğum öncesi yönetimin riskleri ve yararları ile doğum öncesi kontrolünün riskleri ve faydalarına ilişkin klinik uygulamaya kılavuzluk edecek yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (139).

34. haftadan büyük gebeliklerde, konservatif yaklaşımın, artmış koryoamniyonit, uzun süreli maternal hastanede kalış ile ilişkili olduğu; perinatal

komplasyonlarda herhangi bir azalmaya sebep olmadığını ve aynı zamanda da düşük umbilikal kord ph değerlerine neden olduğu gösterilmiştir (140).

32. ile 36.gebelik haftaları arasında meydana gelen PPRM olgularını takiben yenidoğan sonuçlarını inceleyen retrospektif bir seride, 34.haftanın morbiditenin azalması için bir dönüm noktası olduğunu göstermiştir. 34.gebelik haftasından sonra doğan yenidoğanlarda, solunum sıkıntısı ve hastanede kalış süresi azalmıştır (98).

Birçok çalışmada, 34.gebelik haftasından önce etkilenen olgularda konservatif yönetimin faydaları gösterilmiştir. Ancak 34. ile 37.gebelik haftaları arasındaki gebeliklerin yönetimi halen tartışmalı bir konu olarak devam etmektedir (140).

2.2. UTERİN SERVİKS HPV ENFEKSİYONU

HPV'nin temel virolojisi

HPV virüsü, 55 nm çapında küçük, zarfsız bir virüstür. En az iki kapsid proteini, L1 ve L2 içeren 72 kapsomerden oluşan ikosahedral bir kapside sahiptir. Virüsün elektron mikroskobu ile bakıldığında bir golf topuna benzediği söylenir. HPV genomu, çift sarmallı, dairesel DNA'nın tek bir molekülünden meydana gelir (141,142) Genom, işlevsel olarak üç bölgeye ayrılmıştır. Birincisi, uzun kontrol bölgesini (LCR) veya düzenleyen üst düzenleyici bölgeyi içeren 100-1000 bp'lik kodlamayan bir yukarı akış düzenleyici bölgedir. İkincisi, viral replikasyona dahil olan ORF E1, E2, E3, E4, E5, E6 ve E7'den oluşan erken bölgedir. Üçüncüsü geç bölgedir ve L1 ve L2 yapısal proteinleri kodlar. Yüksek riskli HPV'ler, kanser riskinde önemli olan farklı biyolojik ve biyokimyasal özelliklere sahiptir. Birçok kanıt dizisi, konakçı hücre içinde bir kez HPV DNA'sının, viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenlemek için konakçı hücre faktörlerinin kullanarak replikasyona başladığını göstermektedir. Konak hücre faktörlerinin LCR bölgesi ile etkileşimi, ürünleri, tümör baskılayıcı proteinleri (p53 ve pRB), hücre siklinleri ve sikline bağlı kinazları ile ilişkilidir (143). HPV E7'nin hücresel bağlanması faktörünün serbest kalmasıyla sonuçlanan transkripsiyon faktörü E2F-1; hücrenin, hücre döngüsünün S fazına girmesine izin verir. Sonuç, hücresel DNA sentezinin ve hücre proliferasyonunun uyarılmasıdır. Düşük riskli HPV tiplerinin E7 proteini, pRB'ye azalmış affinite ile bağlanır (144). Ayrıca viral ve hücresel DNA'nın metilasyonu, telomeraz aktivasyonu ve hormonal

ve immunogenetik faktörler gibi diğer potansiyel mekanizmalar da dönüşüme katkıda bulunur.

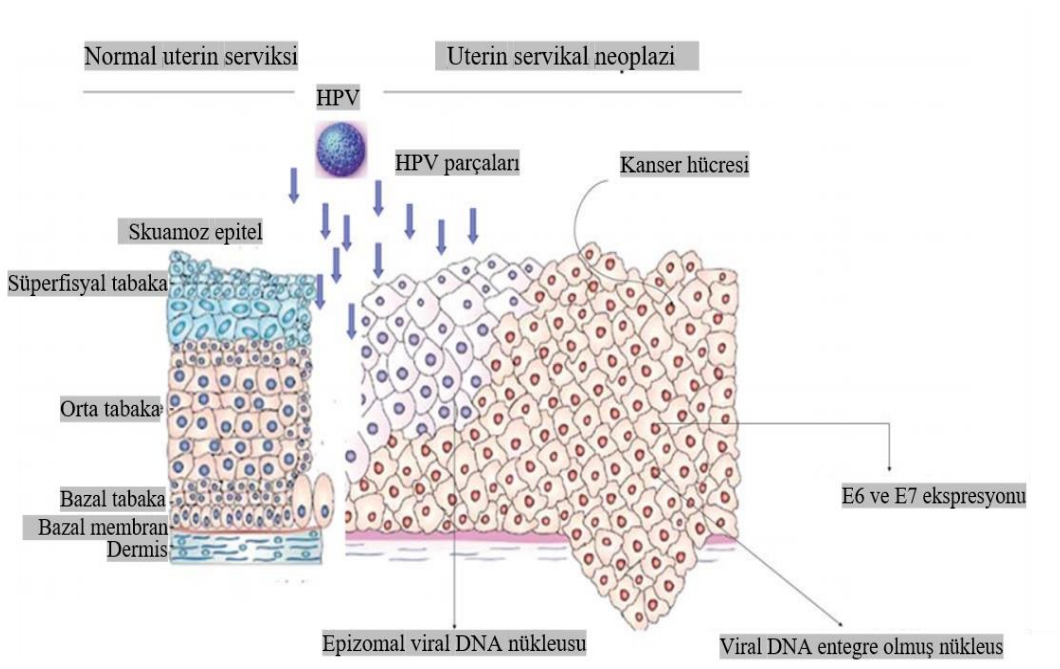
Kansere ilerleme genellikle 10-20 yıllık bir süre içinde gerçekleşir. Bazı lezyonlar, bazen 1-2 yıl içinde daha hızlı kansere dönüşebilir (145) Uterin servikal karsinom gelişiminde, son 10 yılda yapılan araştırmalar, bu malignitenin patogeneğinde HPV'nin rolünü aydınlatmıştır (146).

Genital HPV enfeksiyonları ile serviks kanseri arasındaki ilişki ilk olarak 1920'lerin başında Alman virolog Harold zur Hausen tarafından kanıtlanmıştır. HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkinin büyüklüğü; sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha fazla olarak gösterilmiştir (147). Skuamöz hücreli karsinom (SCC), servikal malignitelerin neredeyse %90'ını oluşturan en sık görülen kanserdir. Biriken kanıtlar, SCC'nin cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalık olduğu tahmin edilen ve %75'lik yaşam boyu riskle, HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (148,149).

Keşfedilen 120 farklı HPV genotipinden sadece 40'ı genital mukozayı enfekte edebilir. Tekrarlayan mikrotravma, HPV'lerin cildin bazal epitel hücrelerini veya dokuların iç kaplamasını enfekte etmesine izin verir. Enfeksiyonun ardından, HPV genler, E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 eksprese edilir ve epizomal DNA'dan viral DNA replike olur. Prekanseroz lezyonlarından invazif kansere ilerlemesi; HPV genomunun konak kromozomlarına entegrasyonu ile E2 kaybı ve E6 ve E7 onkogen ekspresyonunun upregülasyonu ile ilişkilidir.

HPV'ler, yüksek riskli ve düşük riskli HPV türlerine ayrılabilir. Düşük riskli HPV türleri 6, 11, 42, 43 ve 44 türlerini içerir. Yüksek riskli HPV türleri 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70 türlerini içerir. Düşük riskli enfeksiyonlar, iyi huylu veya düşük dereceli servikal hücre değişikliklerine, genital siğillere ve tekrarlayan solunum yolu papillomatozisi'ne neden olabilir (150). Yüksek riskli HPV türleri, yüksek dereceli hücre anormalliklerinin, serviks kanserinin ve diğer anogenital kanserlerin gelişiminde kanserojen görevi görmektedir (151). Bunlar arasından dördü, en sık serviks kanseri ilişkili olarak gösterilmiştir; Tip 16, Amerika'da ve Avrupa'daki vakaların yaklaşık %50'sinde, tip 18, 31 ve 45 vakanın %25-30'unda pozitif olarak görülmektedir (152). Birçok çalışma, korelasyon daha az belirgin ve yaşa bağlı olmasına rağmen, serviks adenokarsinomunun da HPV ile ilişkili

olduğunu göstermiştir (153). Birçok çalışma, bu enfeksiyonların yalnızca %5'inin skuamoz intraepitelyal lezyonlara (SIL) yol açtığını ve daha da azının invaziv kansere dönüştüğünü göstermiştir. Genç kadınların sadece küçük bir yüzdesinin (<25 yaş) serviks kanseri geliştirdiği gerçeği; enfeksiyon ile kanser ilerlemesi arasında gerekli 10 yıllık bir aralıkla açıklanmaktadır. Kalıcı (>6 ay) onkojenik HPV enfeksiyonu olan kadınlar, yüksek dereceli SIL'e ilerleme riski altındadır.



Şekil 1: HPV enfeksiyonunun skumöz epitel üzerindeki etkileri. HPV enfeksiyonundan sonra, erken HPV genleri (E1, E2, E4, E5, E6, E7) eksprese edilir ve epizomal DNA'dan viral DNA replike olur. Prekanseroz lezyonlarından invazif kansere ilerleme, HPV genomunun konak kromozomlarına entegrasyonu ile E2 kaybı ve E6 ve E7 onkojen ekspresyonunun upregülasyonu ile ilişkilidir (154).

Genç kadınlar (20-35 yaş), maksimum HPV enfeksiyonu riski altındadır. Ancak bunların çoğu asemptomatiktir ve güçlü bağışıklık sistemi nedeniyle kendiliğinden temizlenir.

HPV yüksek riskli tipleri, hemen hemen tüm serviks kanseri vakalarının yanı sıra diğer anogenital ve orofaringeal kanserlerin önemli bir yüzdesine neden olan ajanlardır. Mevcut tahminler, HPV enfeksiyonunun anal kanserlerin %93'ü, orofaringial kanserlerin %63'ü, penis kanserlerinin %40'ı, vajinal kanserlerin %64'ü ve vulva kanserlerinin %51'i ile ilişkili olabilir (148). Amerika'da yaklaşık 26,700

HPV ile ilişkili kanser vakası ve dünya çapındaki tüm kanserlerin %5.2'sinin HPV enfeksiyonu nedeni olabileceği tahmin edilmektedir (148). Pap smear taramasına bağlı olarak son 30 yılda serviks kanseri görülme sıklığı azalırken; anal, orofaringeal ve vulva kanserlerinin görülme sıklığı aynı dönemde giderek artmıştır (155). Bu rakamlar, HPV ile ilişkili karsinogenezin arkasındaki mekanizmalarla ilgili devam eden araştırma ihtiyacının altını çizmektedir. HPV'nin yüksek riskli türleri, birlikte hücre transformasyonun başlıca başlatıcıları olarak hizmet eden iki viral onkogeni; E6 ve E7'yi kodlar. HPV enfeksiyonundan hücresel dönüşüme ve kansere doğru ilerlemesinde çok sayıda adım yer alır. Bu ilerlemeyi etkileyen virüsle ilişkili faktörler arasında virüs kalıcılığı, viral yük ve hedef hücre fonksiyonun, HPV erken genleri tarafından virüs üretimini desteklemek için yeniden programlanması yer alır. Nadir durumlarda, enfeksiyon ve sonraki olaylar, HPV genom entegrasyonuna yol açabilir. HPV aracılı karsinogenezde, viral genom entegrasyonunun önemi, çoğu vakanın HPV aracılı olması gerçeğini göstermiştir. Serviks kanseri, genomla entegre bir biçimde bulunur (156). Sıklıkla, bu entegrasyon viral onkogenlerin E6 ve E7'nin düzensiz ifadesine izin verir (157).

Virüsle ilgili bu faktörlere ek olarak, viral enfeksiyona genetik yatkınlık, konağın artan yaşı ve sigara, kronik inflamasyon ve cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı (özellikle Klamidya enfeksiyonu) gibi epigenetik ve yaşam tarzı faktörleri gösterilmiştir (158). Bu faktörler, artan oksidatif stres ve DNA hasarı ile bağlantılı olabilir. Kapsamlı DNA hasarı genellikle apoptoza yol açar (159). Ancak HPV ile enfekte olmuş hücrelerde, viral onkogenler E6 ve E7 bu yoldan hücreleri mutageniz, artmış hücre proliferasyonu ve nadir durumlarda kanserle sonuçlanır (160). Hücresel dönüşümü teşvik ettiği gösterilen faktörlerden biri oksidatif strestir. Viral enfeksiyon sırasında oksidatif stres, viral proteinlere verilen bağışıklık tepkisinin bir sonucu ve/veya viral gen ifadesinin bir sonucu olabilir. Oksidatif stres, HPV DNA entegrasyonunu kolaylaştırabilen oksidatif DNA hasarına neden olur (161). Virüs kaynaklı oksidatif stres ve viral patogenezi arasındaki bağlantı, çeşitli başka viral enfeksiyonlarda gösterilmiştir. (Ebstein-Barr Virüsü (EBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit B Virüsü (HBV)). Örneğin, HBV ile ilişkili hepatosellüler kanser durumunda, enfekte hücrelerin endoplazmik retikulumunda HBV mutant yüzey proteinlerinin birikimin oksidatif DNA'yı indüklediği gösterilmiştir. HCV'nin neden olduğu

hepatokarsinogenezde, HCV ile kronik enfeksiyon, oksidatif stresin artmasıyla karakterize edilir. EBV ve nazofaringeal kanser durumunda, litik yaşam döngüsü ve viral onkojen EBNA-1'in her ikisinin de oksidatif stresi uyardığı gösterilmiştir (162,163). Bu durumlarda, oksidatif strete bir artış, hem doğrudan oksidatif DNA hasarına neden olur hem de kromozal anormalliklere ve hücre dönüşümüne yol açabilen çeşitli sinyal yollarına katılır.

HPV enfeksiyonu durumunda, konakçı immün tepkisi genellikle sınırlıdır ve viral enfeksiyonun kendisi kronik bir inflamasyon durumuna neden olmaz. Bunun birincil nedeni, virüsün enfeksiyonun ilk aşamalarında dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinden korunan bazal epitel hücrelerini enfekte etmesidir. Bununla birlikte, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS); viral karsinogenez gelişimi için potansiyel öneme sahiptir. Örneğin bir çalışma, HPV 16 ile enfekte olmuş hücrelerin reaktif nitrojen türü nitrik aside maruz bırakılmasının, E6 ve E7 seviyelerini ve DNA hasarı seviyesini arttırdığını göstermiştir (164). HPV 16 E6, hücrelerde iki ana izoform olarak ifade edilir; tam uzunlukta varyant (E6) ve benzerliklerinden dolayı sıklıkla toplu olarak E6 olarak anılan birkaç benzer şekilde kesilmiş varyant. Tam uzunluktaki onkoprotein E6'nın işlevi ve aktiviteleri son yirmi yılda yoğun bir şekilde incelenmiştir (160,165). Tersine, kesilmiş E6 izoformunun aktiviteleri hakkında nispeten daha az şey bilinmektedir ve bunun hem viral yaşam döngüsü hem de karsinogenezdeki önemi tartışmalıdır. Üretilen erken transkriptler E6 geninin yukarısında yer alan erken promotörden, E6 geninin içinde bulunan bir donör sahasından (HPV 16 durumunda nükleotid (nt) 226), E6 geninin içinde veya dışında konumlandırılabilen bir alıcı bölgeye alternatif birleştirme yapılabilir. Bu birkaç E6* ekleme varyantının üretilmesiyle sonuçlanır. Bu ekleme modeli, tüm yüksek riskli HPV tiplerinin benzersiz bir özelliğidir ve HPV 16 ve HPV 18 ile sınırlı değildir. Daha ziyade, HPV 16 ve HPV 18 ile birlikte neredeyse tüm rahim ağzı kanseri vakalarından sorumlu yüksek riskli HPV31, HPV33 ve HPV45 türlerinde de mevcuttur. İlginç şekilde, E6* enfeksiyonun erken aşamalarında üretilen en bol ekleme varyantıdır (166). Buna karşılık, düşük riskli türler, ek yeri bulunmaması nedeniyle E6* varyantı ifade etmez. Banks ve ark. tarafından yapılan çalışma, HPV 18 E6*'nın tam uzunluktaki izoformun p53'ü bozma yeteneğini ters bir ilişki ile düzenlediğini göstermiştir. E6* seviyesi ile tam uzunlukta E6'nın p53ü indirgeme yeteneği arasında mevcuttur (167).

Bu grup, ayrıca E6*'nın dönüştürülmüş hücrelerin büyümesini baskılayabildiğini de göstermiştir (168). Birlikte ele alındığında bu gözlemler, E6'nın E6 tam uzunluktaki izoformundan farklı önemli işlevlere sahip olduğunu göstermektedir.

Ayrıca önceki çalışmalar, L929 hücrelerinde HPV 16 E6 ekspresyonunun ROS birikimini arttırdığını göstermiştir (169). Bir viral enfeksiyon sırasında oksidatif stres oluşumu, oksidatif patlama sırasında nötrofillerden ve makrofajlardan ROS'un salınmasına bağlı olarak inflamatuvar bir yanıt sırasında gelişen bir olaydır. Aktive edilmiş fagositler, prooksidan sitokin salgırlar. İnfluenza A virüsü ve Paramyxoviridae Zailesinin üyeleri gibi RNA virüslerinin, solunum patlamasıyla enfeksiyona yanıt veren ve ROS üreten monositleri ve polimorfonükleer lökositleri aktive ettiği gösterilmiştir (170). ROS ve antioksidanlar, hücrelerde hassas bir dengede bulunur. Oksidatif stres, ROS üretimindeki artış, hücrel antioksidan seviyelerinde azalma veya her ikisi nedeniyle bu denge bozulduğunda ortaya çıkar (171). Oksidatif stres sırasında açığa çıkan reaktif oksijen türleri, DNA'ya doğrudan zarar verme yeteneğine sahiptir (172). ROS'taki artışın, HPV yaşam döngüsü için öneminin daha fazla araştırmaya gerek olduğu düşünülmektedir. Şu anda sadece ROS ve oksidatif DNA hasarındaki bu artışın viral genom üretimine katkıda bulunabileceğini tahmin etmekle kalmaktadır. Son çalışmalar, çift şeritli DNA'nın üretken replikasyon sırasında HPV DNA'ya girmesinin HPV genom amplifikasyonu ve genom olgunlaşmasında önemli bir adım olduğunu göstermektedir (173). Çalışmalar ayrıca, normalde HPV genomunun epizomal kopyalarını koruyan hücrelerin fizyolojik olarak yüksek dozlarda nitrik okside maruz kalmasının, upregülasyona yol açabileceğini göstermiştir. Erken E6 ve E7 onkojen ekspresyonunun yanı sıra DNA çift iplikli kırılmalarında önemli bir artışa neden olur (164). Bu artan oksidatif stres muhtemelen HPV aracılı karsinogeneizde rol oynar. Örneğin, W12 hücrelerindeki çalışmalar, artan DNA çift sarmal kırılmalarının, servikal keratinositlerdeki HPV 16 entegrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (174). Ek olarak da ROS kaynaklı DNA hasarı, tek ve çift iplikli kırılmalara, abazik bölgelere, modifiye edilmiş bazlara ve DNA çapraz bağlanmasına neden olur. E6'nın; izoformunun ekspresyonun, HPV enfeksiyonunun erken aşamalarında E7 ile çakışır ve bu durum sıklıkla servikal tümörlerde meydana gelir (166). Bu durum, aktivitelerinin ve rollerinin net bir şekilde anlaşılmasının hem virüs yaşam döngüsünü hem de karsinogenezi anlamamıza katkı sağlamaktadır.

Vonetta ve ark. E6* izoformunun, ROS seviyelerini arttırarak DNA hasarı seviyelerinde artışa neden olduğunu göstererek hücrelerdeki E6* ekspresyonunun, oksidatif stres arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (161).

Uterin serviks inflamasyonunda MMP'ler

MMP'ler, hücre dışı matriksin protein bileşenlerini parçalayan ve böylece dokunun yeniden şekillenmesi ve degradasyonunda merkezi bir rol oynayan bir metalloendopeptidaz ailesidir (175). Fizyolojik koşullarda, MMP'lerin aktiviteleri, transkripsiyon, pro-MMP öncüsü zimojenlerin aktivasyonu ve endojen inhibitörler, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibisyon düzeyinde kontrol edilir (176,177).

MMP'lerin çoğu inaktif latent enzimler olarak sentezlenir ve aktif enzime dönüşüm genellikle plazminojen aktivatörü veya pro-hormon dönüştürücü (Furin) içeren aktivatör sistemler aracılığı ile gerçekleştirilir (178). Uzun yıllar boyunca MMP'lerin, ECM bileşiminin düzenleyicileri olarak işlev gördüğü ve sadece kollajen gibi engelleri kaldırarak hücre göçünü kolaylaştırdığı düşünülüyordu. Birçok çalışma, MMP'lerin büyüme faktörleri ve reseptörleri, sitokinler ve kemokinleri, adezyon reseptörleri ve hücre yüzeyi proteoglikanları ve çeşitli hücre yüzeyi proteoglikanlarını içeren ECM dışı moleküllerin fonksiyonel düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Dahası, MMP'ler, hücrel etkileşimlerin kontrolünde ve normal gelişim gibi doku döngüsünü teşvik eden fizyolojik koşullarda veya iltihaplanma ve kanser gibi patolojik durumlarda çevrelerine yanıtta önemli bir rol oynar (179). Tümör invazyonu ve metastazları ile ilgili birçok çalışma, hücre dışı matriks ve endotel hücre bazal membranının bozulması üzerine odaklanmıştır (180). MMP'lerin ECM'nin bozulmasındaki merkezi rolü giderek daha açık hale gelmektedir. Bu ailenin iki güçlü jelatinazlarından MMP-2 ve MMP-9; tümör hücre invazyonu ve metastaz süreçleri ile ilişkilendirilmiştir (181). Hem inflamasyon hem de anjiyogenez; kemokinlerin ve sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteolitik enzimlerin, proteoglikanların, lipid medyatörlerinin ve prostaglandinlerin artan üretimi ile şiddetlenir. Tüm malignitelerin yaklaşık %15-20'sinin inflamasyon ile başladığı veya şiddetlendiği gösterilmiştir. Anjiyogenez süreci, ECM'nin bozulmasını ve yeniden şekillenmesini, hücre göçü ve çoğalmasını ve tüp oluşumunun sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (182).

2.3. SERVİKAL İNFLAMASYON NEDENİ İLE OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARINDA HPV VE PAP SMEAR SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Normal doğum eyleminde, uterus kasılmaları, desidual aktivasyon (membranların yırtılması), servikal silinme ve dilatasyon gerçekleşir. Doğum sırasında, rahim ağzındaki bu değişiklikler; nötrofillerin servikse sızdığı, interlökin salınımının arttığı ve servikal kollajeni parçalayan ve onu doğuma hazırlayan MMP'lerin salgılandığı inflamatuvar bir süreçle ilişkilidir (183). Dahası, rahim ağzının bu inflamasyonu, artmış erken doğum riski ile ilişkili bilinen bir risk faktörüdür (<37.gebelik haftası) (184). Bu önemli erken doğum eylemi, tüm doğumların %6-15'i kadarını etkilemektedir ve daha önce de bahsedildiği gibi maternal ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (185). Spontan preterm doğum eyleminde, intrauterin ve servikal inflamasyona neden olan mekanizmalar rol oynar. Servikal sekresyondaki IL-8, IL-6, MCP-1 gibi yüksek konsantrasyonlarda sitokinler, erken doğum için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu olgularda serklaj başarısızlığı da sıklıkla görülmektedir (186).

ECM yeniden şekillenmesi; preterm ve term doğum süreçlerinde önemlidir. Bu olaylar; servikal olgunlaşma, fetal membran rüptürü ve maternal uterustan plasentanın ayrılmasını içerir (187). Fetal membranlar, amniyon ve koryondan oluşan karmaşık, çok katmanlı dokuyu temsil eder. Bu iki yapı; epitel hücreleri, mezankimal hücreler ve sitotrofoblast hücreleri dahil olmak üzere birkaç hücre tipinden oluşur. Ve bu çok katmanlı fetal membranların gerilme mukavemeti; bu hücrelerin bütünlüğüne ve ilişkili olduğu ECM'ye bağlıdır (188). ECM'deki bileşenlerin yoğun şekilde bozulması, fetal membranların hem spontan hem de prematür olarak rüptürü ile ilişkili olabilir (189). ECM ve bazal membran bileşenlerinin çoğu, yapısal olarak ilişkili, çinko-bağımlı enzimler grubu olan MMP'ler tarafından parçalanabilir (190). Bunlar, bazal membranın önemli bir bileşeni olan kolajen tip 4'ü sindirebilen MMP-2 ve MMP-9'dur. Bu iki MMP, insan fetal membranlarında ve amniyotik sıvıda tanımlanmıştır. Fetal membranlarda ve amniyotik sıvıda MMP-9 seviyelerindeki artış, term doğum ile ilişkilendirilmiştir ve bu insan doğum eyleminde MMP-9 için önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (41). Bununla birlikte, spontan erken doğum eylemi ile MMP seviyesindeki değişikliklerle ilgili çok az bilgi vardır ve MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun hücre bölgeleri net olarak bilinmemektedir.

Normal gebelik sırasında, plasentayı rahim içinde yerinde tutturmak için plasental bazal villus, desidual dokuya sıkıca bağlanır. Bu bağlanma hücre-hücre ve hücre-ECM etkileşimine bağlıdır. Bu nedenle, doğum meydana geldikten sonra, plasentanın ayrılması, MMP'lerin dahil olduğu ECM degradasyonuna bağlıdır (191). Preterm ve term fetal membran rüptürünün ve doğum eylemi süreçlerinde MMP-2 seviyesinin incelendiği bir çalışmada; bu enzimlerin zar ve plasentada hücreye özel ekspresyonu olacağını, bunun doğum sürecine bağlı olarak değişeceğini ve MMP ekspresyonundaki değişikliklerin, hamilelik zamanından bağımsız olarak doğum sürecini değiştirebileceği bildirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, sadece termde değil erken doğum sürecinde de fetal membranlarda MMP-9 üretiminde önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu, preterm ve term doğumun MMP-9'daki artışın önemli bir adım olduğu; benzer şekilde PPRM'da da fetal membranların yırtılmasına yol açan tam ECM degradasyonu kademesini başlatmasıyla sonuçlanabildiği söylenmiştir (192). Athayde ve ark. PPRM olan kadınların, amniyotik sıvıda anlamlı olarak daha yüksek aktif MMP-9 konstantrasyonlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir (38). Bununla birlikte, son zamanlarda amniyon sıvısındaki aktif MMP-2 formlarının termde spontan doğum yapan ve membran rüptürü olan hastalarda hem term hem de pretermde önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (36).

Hamilelik sırasında değişen hormonal ortam ve immün yanıt, HPV enfeksiyonun varlığını veya devam etmesini destekleyebilir. Sistemik literatür taramasında; gebe kadınlarda HPV prevalansında %5.5 ile %65 arasında geniş bir varyasyon olduğu gösterilmiştir (193). Gebelikte yüksek prevalans, değişen hormonal ortam ve azalmış bağışıklığa bağlanabilir. Birkaç popülasyonda, çeşitli HPV'lerin erken membran rüptürü, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, erken doğum ve plasental anormalliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (194). Bu virüs, servikal mukozaya invaze olarak hamilelik sırasında trofoblastı enfekte edebilir (195). HPV'nin neden olduğu trofoblast enfeksiyonunun, immün duyarlılığın artmasına ve daha sonra bu bakterilerin varlığına karşı abartılı bir immün cevaba yol açabileceği ve buna bağlı da erken doğuma neden olabilecek inflamatuvar bir süreç yarattığı öne sürülmüştür (8).

Servikal sitolojik tarama testleri köklü, düşük maliyetli prosedürlerdir ve servikal neoplazi insidansını azaltmada çok değerli olmuştur. Bu prosedürler servikal

enfeksiyonları, atipi ve displaziyi, özellikle HPV ile ilişkili değişiklikleri belirlemede hassastır. Bununla birlikte, bu tarama sonuçlarının gebelik sonuçları ile ilişkisinin klinik önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Sınırlı sayıda yayınlanmış çalışma, gebelik sırasında servikal sitolojide enfeksiyon belirtileri ile erken doğum dahil olumsuz gebelik sonuçları arasındaki risk korelasyonuna odaklanmıştır (196, 197). HPV'nin serviks kanseri patogeneziindeki önemli rolü nedeniyle, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip Papanicolaous (Pap) smear testi kullanılarak, HPV enfeksiyonu için birincil tarama testi amacıyla dünya çapında kullanılmaktadır (198). Bu testte serviks kanalından alınan hücreler, mikroskop altında incelenir. HPV enfeksiyonu ve pre-malign değişikliklerin yanı sıra inflamasyon belirtisinin varlığına dair kanıt aranır (199). Pap smear sonuçları ile erken doğum riski arasındaki ilişki, daha önce Pap smearde inflamasyon kanıtıyla inceleyen birkaç çalışmada değerlendirilmiştir (196, 200).

Bununla birlikte, bu çalışmalar pap smear'de HPV enfeksiyonu varlığını ele almamıştır. Preterm doğuma ek olarak, HPV enfeksiyonu ile intrauterin büyüme geriliği ve preeklampsi gibi diğer obstetrik komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar da vardır (201,202). Bu ilişki preterm doğumdan daha az kapsamlı olarak incelenmiştir. Pozitif pap smear sonuçları ile bu gebelik sonuçları azdır (201).

HPV aşısının tanıtılması ve son on yıl boyunca çeşitli aşılama kılavuzlarına dahil edilmesiyle, HPV enfeksiyonunun neden olduğu genital siğil ve servikal malignitenin önlenmesinin yanı sıra ek faydalarına olan ilgi artmıştır (203). Yakın tarihli geniş bir popülasyonun dahil edildiği bir çalışmada, daha önce HPV için aşılanmış kadınlar için erken doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür (204). HPV enfeksiyonu ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki son yıllarda yoğun tartışmalara konu olmuştur (193). Ambühl ve ark. dünya çapında yaptıkları 42 çalışmada, HPV enfeksiyonu prevalansı ve buun spontan abortus ve preterm eylemle olan ilişkisini bildirmiştir. Uterin serviks (%17.5), plasenta (%8.3), amniyotik sıvı (%5.7) ve umbilikal kord kanı (%10.9) dahil olmak üzere; normal gebeliklerin farklı doku türlerinde HPV enfeksiyonunun genel prevalansını incelediler. Bu sonuçlar farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdi ve Amerika (%29.6) ve Latin Amerika (%35.5)deki raporlarda daha yaygındı. Bunun yanında, Asya (Kore,

Çin ve Japonya %16.4) ve Avrupa (İspanya, Fransa, İtalya, Almanya, Belçika, Hollanda, Finlandiya, İsviçre, Avusturya, Macaristan, Yunanistan, Türkiye, Polonya ve Litvanya %11) popülasyonları önemli ölçüde daha düşük bir yaygınlığa sahipti. İlgi çekici olan, servikal HPV enfeksiyonu ile preterm doğum ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmaların çoğu, bu virüs enfeksiyonunun yüksek prevalansına sahip ülkelerde yapılmış olmasıydı (205).

HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasında çelişkili raporlar vardır. Amerika'da McDonnold ve ark. prenatal bakımda yüksek riskli HPV pozitifliği olan kadınlarda artmış spontan erken doğum eylemi görüldüğünü bildirmiştir. (Bu oran; <37.gebelik haftası için (odd ratio (OR) 1.83; 95% CI 1.03-3.26); <35.gebelik haftası için (OR 6.85 95%; CI 1.87-25.09)) (202). Subramaniam ve ark. HPV enfeksiyonu ve anormal servikal sitolojinin, tek başına bağımsız bir risk artışına neden olmadığını göstermiştir. (OR 1.3; 95% CI 0.9-1.9) (206). Hong ve ark, doğumdan önceki bir yıl içinde yapılan anormal pap taramasının erken doğum için genel bir artmış riskle ilişkili olmadığını ancak yine de kendiliğinden erken doğum için düzeltilmiş bir risk artışı öngördüğünü gösterebilmişlerdir (OR 1.8; 95% CI 1.1-2.9) (207). Huang ve ark. 5'i Amerikada'da (yüksek prevelans) ve 3'ü Asya'da (düşük prevelans) yürütülen 8 çalışmanın dahil olduğu, HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir meta-analiz yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, HPV enfeksiyonunun erken doğum için yüksek bir risk taşıdığını göstermişlerdir (OR 2.12; 95% CI 1.51-2.98). Bu gözlem, teşhis yöntemlerine (HPV DNA durumuna göre (OR 2.55; 95% CI 1.84.-3.53); anormal servikal sitolojiye göre (OR 1.81; 95% CI 1.19-2.77)) göre tabakalandırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmiştir (208). Lawton ve ark. HPV aşılmasının obstetrik komplikasyon olasılığına etkisini incelemek için tasarlanmış retrospektif büyük ölçekli popülasyon tabanlı bir çalışmada; anlamlı bir azalış kanıtlamışlardır. (OR 0.87; 95% CI 0.78-0.96) Bu azalma doz bağımlı olarak gösterilmiştir (204). Toplu olarak bu raporlar, yüksek ve orta derece HPV enfeksiyonu prevalansına sahip ülkelerde, özellikle erken doğum riskinin doğal olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Nüfus temelli ve bugüne kadar yapılan en büyük çalışmalardan birinde bu ilişki gösterilememiştir; istatistiksel öneme yaklaşan tek bulgu, HPV enfeksiyonu ile servikal yetmezlik arasındaki ilişkiydi. Bununla beraber; bulgular, düşük HPV prevalansına sahip popülasyonlarda, bunun

erken doğum için artmış risk ile ilişkisinin kanıtlanmayacağını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada; doğumdan 4 hafta içinde Pap smear'de coccobasil varlığı ile erken doğumda dört kattan fazla artış bulunmasına rağmen; diğer inflamasyon varlığı ile erken doğum arasında bir ilişki gösterilememiştir (209). Ancak bu çalışmalar obstetrik sonuçlarda, pap smear'de HPV enfeksiyonu belirtilerini incelemek için tasarlanmamıştı. HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasındaki ilişkiye ek olarak, son raporlar bu virüsün annenin alt genital yolundaki taşıyıcılık durumunda da preeklampsii gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, Subramaniam ve ark. doğumdan önceki 3 yıl içinde yüksek riskli HPV için pozitif servikal sitoloji veya HPV DNA testi geçiren kadınlarda şiddetli preeklampsii (OR 2.3; % 95 CI 1.2-4.4), plasenta dekolmanı (OR 2.9;% 95 CI 1.1-7.9) ve fetal ölüm (OR 2.6;% 95 CI 1.2-5.8) ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği ve oligohidroamniyoz için ise bir ilişki gösterilememiştir (210). McDonnold ve ark. tarafından pozitif yüksek riskli HPV DNA testi ile preeklampsii arasındaki benzer ilişki bildirilmiştir; ancak bunlar intrauterin gelişme geriliği ile ilgili bir ilişki gösterememiştir (202).

Gebelik komplikasyonları ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkinin gösterilmesinde, pozitif plasental HPV enfeksiyonu bulguları (immünohistokimya, western blot, kromojenik in-situ hibridizasyon, HPV PCR ile) desteklemektedir. Nitekim, bu tür enfeksiyonun, preeklampsii gebelerde olduğu kadar erken doğumda da rapor edilmiştir. Slatter ve ark. HPV plasenta enfeksiyonu için pozitif kanıtı olan kadınların %33'ünde HPV pozitif bir servikal smear olduğunu göstermişlerdir. Bu durum da gebe kadınlarda servikal Pap smear taramasının önemini vurgulayan bir bulgudur (206). Mevcut kanıtlar, uterin serviksini HPV enfeksiyonunu, preterm doğum ve plasentanın aracılık ettiği hastalıklar (IUGR, preeklampsii) ile gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirmektedir (201).

HPV virüsünün trofoblast üzerinde iki farklı patolojik duruma yol açabilen bir birleşimi olduğunu göstermektedir. 1) suboptimal trofoblast implantasyonuna, plasental hipoksiye ve ardından fetal büyüme kısıtlamasına neden olan apoptoz ve bozulmuş hücre adezyonu ve preeklampsii; 2) HPV trofoblast enfeksiyonu immün duyarlılaşmaya ve ardından bakteriyel enfeksiyonu yol açar ve bu da preterm doğumla ilişkili abartılı inflamatuvar immün yanıtı neden olabilir (9)

Caballero ve ark. yaptıkları çalışmada, HPV ile gebelik öncesi maternal enfeksiyonun artmış PROM riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. HPV'nin, PPRM'dan kaynaklanan erken doğumlar dışında erken doğum üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (211). Artmış PPRM riski, daha erken gebelik haftalarında, kadınlar arasında enfeksiyon ve inflamasyon farklılıklarından kaynaklanabilir. Önceki çalışmalar, gebelik yaşının koryodesidual enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle PPRM'da önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (198).

PPRM'un patofizyolojisi, daha önce anlatıldığı gibi, multifaktöriyeldir. HPV'nin PPRM'a neden olduğu mekanizma net bir şekilde tanımlanmasa da, bir çalışmada preterm doğum yapan kadınlarda plasentaların ekstrasvillöz trofoblast bölgesinde yüksek HPV oranı bildirilmiştir. Aynı çalışma, HPV'nin yüksek bir ekstrasvillöz trofoblast apoptoz oranına yol açtığını ve plasental invazyonu inhibe ettiğini bildirmiştir (212). 268 gebenin plasentaları üzerinde yapılan patolojik bir çalışma, PPRM ile komplike olan gebeliklerin, term doğum, erken PPRM ve term sezeryan doğum yapan kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla akut inflamasyon belirtecine sahip olduğunu göstermiştir (198). İntra-amniyotik bakteriyel enfeksiyon, PPRM ile ilişkilendirilmiştir. PPRM enfeksiyon riskini arttırsada, patolojik incelemeye, takiben enfeksiyon ve inflamasyon belirteçlerinin yalnızca PPRM'dan mı yoksa PPRM'dan önce mi kaynaklandığını belirlemek zordur. Bununla birlikte, bu önceki sonuçlar, HPV ile koryodesidual enfeksiyonun ortaya çıktığını ve orta çıkan artmış PPRM riskini açıklayabileceğini göstermektedir.

Maternal HPV pozitifliği durumunun, PPRM'un neden olduğu erken doğumlar dışında erken doğum riskini arttırmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Daha önce açıklandığı gibi, iki çalışmada HPV enfeksiyonunun erken doğumu arttırdığı bildirilmiştir (212). 2014 yılında yapılan bir çalışmada anormal servikal tarama ile ilişki bildirilmesede, çalışma ayrıca anormal servikal tarama ve spontan preterm arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (207). Caballero ve ark. nın çalışmasında, HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasında gözlemlenen ilişkinin, 2014 çalışmasının sonuçlarıyla tutarlı olan spontan PPRM'a bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, maternal HPV enfeksiyonunun, PPRM dahil olmak üzere preterm doğum ve membranların ayrılması ve yırtılmasına neden olabileceğini

öne sürerek, önceki çalışmaları da genişletmektedir. Aynı zamanda, HPV pozitiflik durumu; yenidoğan sepsisi, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gibi olumsuz sonuçların da riskini arttırabilmektedir. Prematürite, bu yenidoğan sonuçlarında yerleşik bir risk faktörüdür (10). Daha ileri çalışmalar, maternal HPV pozitifliğinin, bu olumsuz yenidoğan sonuçlarının riskini, prematürite ile ilişkili temel risklerin ötesinde arttırıp arttırmadığını netleştirebilmektedir. Henüz halen bu konular hakkında çalışmalar devam etmektedir. Daha ileri çalışmalar, PPRM'a katkıda bulunan HPV enfeksiyonunun mekanizmasını aydınlatılabilir ve erken doğumu önleme mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi sunabileceği düşünülmektedir (211).

2.4. SERVİKS PATOLOJİLERİNİN ÖNLENMESİ VE ERKEN TEŞHİSİNE GENEL BAKIŞ

Tarama, serviks kanserinin hem insidansını hem de ölüm oranlarını azaltmaktadır. George Papanicolaou tarafından 1950'lerde geliştirilen Pap smear testi ile sitoloji temelli taramanın orataya çıkması ve yaygınlaşmasından bu yana, gelişmiş ülkelerde serviks kanserine bağlı ölüm oranları dramatik bir şekilde düşmektedir. Serviks kanser taraması, kadınlar genellikle hastalık ilerleyene kadar semptom yaşamadıkları için önemlidir. Preinvazif lezyonları olan kadınların beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %100'dür (198). Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya karsinom insitu gibi kanser öncesi lezyonların tespiti, mevcut tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla gerçek bir iyileşmeye yol açmaktadır. Taramanın olmadığı Hindistan'daki vakaların yaklaşık %70'i evre 3-4 olarak tanı almaktadır. Ve bu kadınların %20'si tanı aldıktan sonraki ilk bir yıl için kaybedilmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı ise %50'dir (213).

Yüksek riskli HPV türleri ile kalıcı enfeksiyon; serviks kanseri gelişimi açısından önemli ancak tek başına yeterli değildir. Serviks kanserlerinin yaklaşık %70'i HPV 16 veya HPV 18 enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. 40'ı genital sistemi enfekte eden 100'den fazla HPV türü tanımlanmıştır. Kadınların çoğu ilk cinsel ilişkilerine başladıktan kısa bir süre sonra servikal HPV ile enfekte olur ve bu enfeksiyonların çoğu geçicidir. Tarama çalışmaları sırasında tespit edilen HPV enfeksiyonlarının temizlenmesine kadar geçen medyan süre 6 ile 18 aydır (214). Yüksek riskli HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon, hücre çekirdeğinin hücre boyutuna

oranın arttığı epitelyal hücresel değişim olan CIN olarak adlandırılan servikte öncü lezyonlara yol açabilir. CIN, olgun, farklılaşmış ve farklılaşmamış hücreleri gösteren epitel kalınlığının oranına bağlı olarak CIN1 (hafif), CIN2 (orta) veya CIN3 (şiddetli) olarak derecelendirilir. Genellikle serviksin skuamokolumnar bileşkenin yakınındaki transformasyon bölgesinde meydana gelir. İnvaziv serviks kanseri, CIN'den- hafiften orta ile şiddetli CIN'e ve daha sonra kansere, genellikle 7 ile 20 yıl gibi uzun bir süre boyunca gelişir. Hafif CIN'lerin çoğu kendiliğinden geriler, ancak bazıları daha yüksek dereceli CIN'e ilerleyebilir. Orta veya şiddetli CIN, invaziv kansere ilerleme olasılığı çok daha yüksek olduğu için tedavi edilmelidir, ancak bu tür lezyonların bir kısmı da geriler. CIN3'ü olan kadınlar tedavi edilmezse, yaklaşık %30'u serviks kanserine ilerleyecektir (215,216). HPV enfeksiyonu geliştiren kadınların %50'sinden azı 12 ay sonra aynı HPV tipinin sebatını gösterecektir. Serviks kanserinin kendiliğinden gelişmesinin insidansı HPV enfeksiyonu olan 200-300 kadında yaklaşık 1'dir (217). Yüksek riskli HPV tipi enfeksiyona ek olarak, belirli kofaktörler; serviks kanser gelişme riskini artırır. Bunlar; cinsel aktivitenin erken başlangıcı (<18 yaş), birden fazla cinsel partner, klamidy enfeksiyonu veya genital herpes veya HIV gibi cinsel yolla bulaşan bir veya daha fazla enfeksiyon öyküsü, tütün kullanımı, immün sistemin baskılandığı durumlarda, kemoterapi veya transplant öyküsü ve steroid kullanımı, uzun süreli (>5 yıl) oral kontraseptif kullanımı, maternal DES kullanımı, vitamin A, selenyum, Vitamin E, Vitamin C eksikliği, ailesel servikal kanser öyküsü, tarama yaptırılmaması ve düşük sosyoekonomik statü olarak sıralanabilmektedir (218).

Semptomlar

Servikste ki prekanseröz değişiklikler genellikle ağrıya veya başka semptomlara neden olmaz ve kadın taramaya tabi tutulmadıkça tespit edilmez. Semptomlar genellikle anormal serviks hücreleri kanserli hale gelene ve yakındaki dokuları istila edene kadar ortaya çıkmaz. En sık görülen semptomlar, kötü kokulu vajinal akıntı, anormal kanama veya menstrüel kanama, postkoital kanama, menopoz sonrası kanama veya sırt ağrısıdır.

Tarama ve tanı testleri

Kadınları servikal prekanseröz lezyonlar ve kanserler açısından taramak için çeşitli testler mevcuttur (219). Her tarama testinin kendine özgü güçlü yönleri ve sınırlamaları vardır ve test seçimi, kullanılacağı ortama bağlı olacaktır.

i. Sitoloji tabanlı tarama

Sitoloji tabanlı tarama programları, dünya çapında serviks kanserini önlemenin temel dayanağı olmaktadır. Dünya çapındaki bu programlar ile serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde azalma olduğu kanıtlanmıştır. Bu program, kaliteli tarama, yeterli kapsama alanı ve uygun sıklığı kapsar. Ancak, sitoloji tabanlı tarama programları uygun altyapı ve laboratuvar kalite güvence gereksinimleri tutarlı şekilde karşılanırsa etkili bir şekilde uygulanabilir. Farklı sitoloji türleri aşağıdaki gibidir:

a. Geleneksel sitoloji ile Pap testi

Geleneksel sitoloji, tüm dünyada 50 yıldan fazladır kullanılmaktadır. Bu test; ektoserviks ve endoserviksten bir spatula veya fırça ile hafifçe kazınarak toplanmış hücrelerden yayma hazırlanmasını içerir. Sonra bu yaymalar; uzmanları tarafında mikroskop altında incelenir. Bu yöntem, çoğu gelişmiş ülkede rahim ağzı kanserinin taranması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Belirsiz önemdeki (ASCUS) eşik değerinde, ortalama %64.5 ile atipik skuamöz hücrelerde %37.8 ile 81.3 arasında değişen genel düşük duyarlılığa sahiptir, ancak ortalama % 92.3 ile % 85.7 ile % 98.5 arasında değişen çok yüksek özgüllüğü vardır (220). Test oldukça spesifiktir, ancak yanlış negatif oranları, premalign veya malign hücrelerin normal olarak yanlış teşhis edildiği sitoloji tabanlı programlarda her zaman bir endişe alanı olmuştur. Testin performansındaki geniş değişkenlik, programatik etkililiğe ulaşmak için testin sık aralıklarla tekrarlanması gerektiğini göstermektedir.

b. Sıvı Bazlı Sitoloji kullanan Pap testi

Sıvı bazlı sitoloji için hücreler, geleneksel Pap'a benzer şekilde, ancak bir spatula yerine bir fırça kullanılarak toplanır. Fırçanın başı kuvvetlice çalkalanır veya koruyucu çözelti içeren küçük bir kaptan kırılır. Sitoloji laboratuvarında, fazla kan ve kalıntıları gidermek için numune süzülür veya santrifüjlenir. Hücreler daha sonra tek bir katman halinde slayta aktarılır. Geleneksel sitolojiden daha pahalı bir testtir ve ek malzeme ve gelişmiş ekipman gerektirir; bununla birlikte, toplama cihazından

gelişmiş hücre transferine bağlı olarak, her numunedeki hücre popülasyonunun homojenliği elde edilir.

Geleneksel Pap ile Sıvı bazlı sitolojiyi karşılaştıran bir meta-analizde, göreceli duyarlılıkta bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, yüksek ve düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon ayırımında da göreceli özgüllükte bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, ASCUS varlığında; sıvı bazlı sitoloji için düşük özgüllük bulunmuştur (OR: 0.91, CI %95, 0.84-0.98) (221).

c. Otomatik pap smear

Otomatik Pap testi (AutoPap ve AutoCyte Ekranı), pap smear slaytlarını değerlendirmek için bilgisayarlı analiz kullanarak hataları azaltmaya çalışır. AutoPap ile, slayttaki materyal gözden geçirilir ve bir anormalliğin mevcut olma olasılığına göre bir algoritmaya göre puanlanır. Hücrelerin şekli ve optik yoğunluğu gibi çeşitli görsel özellikler algoritmaya dahil edilmiştir. AutoCyte ekranında, çeşitli hücre görüntüleri bir uzmanın gözden geçirmesine sunulur ve bu kişi daha sonra manuel bir incelemenin gerekli olup olmadığını belirler. Hem gözden geçirenin hem de bilgisayarın bulguları eşleştğinde ve gözden geçirmeye ihtiyaç duyulmadığında, “normal sınırlar içinde” teşhisi verilir. Sitolog veya bilgisayar tarafından anormal olarak derecelendirilen vakalar için manuel inceleme yapılır.

ii. Serviksin görsel muayenesi

Bu yöntemler basittir ve eğitimli bir sağlık çalışanı tarafından yapılabilir, nispeten ucuzdur, laboratuvar altyapısı gerektirmez ve anında sonuç verir.

Çeşitli görsel inceleme yöntemleri aşağıdaki gibidir:

- Yardımsız görsel inceleme
- Asetik asit uygulamasından sonra görsel inceleme
- Büyütmeli VIA
- Lugol iyotunun uygulanmasından sonra görsel inceleme

- I. Direkt boyasız inceleme ve inspeksiyonda; asetik asit olmadan rahim ağzının çıplak gözle incelenmesi; değerlendirilen çalışmalara göre kötü performans gösterdiği görülmüştür (222).

II. %3 ile 5 asetik asit uygulamasından sonra görsel inceleme

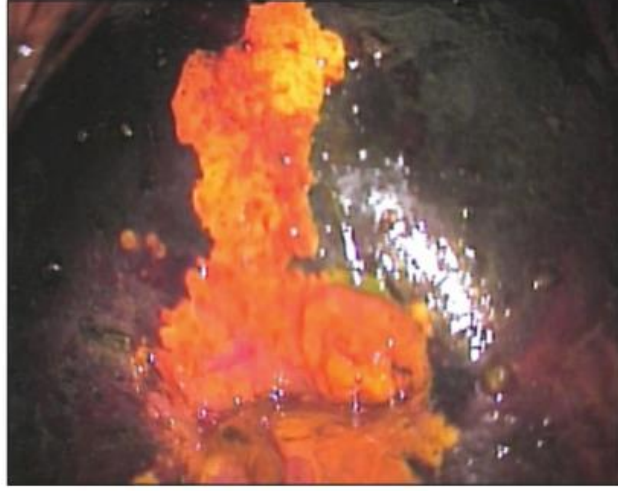
%3 ile 5 asetik asit uygulandıktan sonra rahim ağzının çıplak gözle görsel muayenesidir. Bu test çıplak gözle yapıldığında servikoskopi veya doğrudan görsel muayene olarak da adlandırılır. %3 ile 5 asetik asit uygulaması, hücresel proteinlerin tersine çevrilebilir bir pıhtılaşmasına veya çökmesine neden olur. Epitelde çok sayıda farklılaşmamış hücrenin disperse olduğu alanlar ve dolayısıyla daha yüksek nükleer protein içeriği nedeniyle maksimum pıhtılaşmaya uğrar ve ışığın epitelden geçmesini engeller, bu nedenle bu alanlar asetowhite görünür. (Şekil 2)



Şekil 2: Asetik asit uygulamasından sonra görsel inceleme -pozitif lezyon (223)

III. Lugol iyotunun uygulanmasından sonra görsel inceleme

Aynı zamanda Schiller testi olarak bilinir ve asetik asit yerine lugol'ün iyotunu kullanır. Skuamöz epitel glikojen içerirken kanser öncesi hücreler ve invaziv kanser glikojen içermez. İyot glikofiliktir ve skuamöz epitel tarafından alınır, maun kahverengisi veya siyah boyanır. Prekanseroz lezyonlar ve invaziv kanser (glikojen yokluğundan dolayı) iyot almaz ve iyi tanımlanmış, kalın, hardal veya safran sarısı alanlar olarak görünür. (Şekil 3)



Şekil 3: Lugol iyot uygulamasından sonra görsel inceleme- pozitif lezyon (223)

iii. Kolposkopi

Kolposkop, servikal neoplazi teşhisine yardımcı olmak için uterin serviksin büyütülmüş görsel muayenesi için kullanılan, güçlü bir ışık kaynağı içeren düşük güçlü, stereoskopik, binoküler alan mikroskobudur. Kolposkopi için en yaygın sevk endikasyonu pozitif tarama testleridir (Örneğin pozitif sitoloji, VIA üzerinde pozitif, vb.) (224).

Bu muayene ağırlı değildir, yan etkisi yoktur ve hamilelik boyunca güvenle yapılabilir. Kolposkopi, tüm servikal dokuyu sıyıran Pap testinin aksine, muayeneyi yapan kişinin normal görünmeyen belirli alanlardan doku örnekleri (biyopsi) almasına izin verir. Serviks biyopsisi, invazyonu dışlamak için yeterli stromayı alacak kadar derin bir şekilde alınır. Endoservikal küretaj genellikle kolposkopi tatmin edici olmadığında elde edilir (skuamokolumnar bileşkenin görüntülenemediği durumlarda). Endoservikal kanalı kazımak ve doku astarını almak için bir küret kullanılır.

iv. HPV DNA testi

HPV'nin serviks kanserine neden olan bir ajan olarak etiyopatolojik rolü iyi anlaşılmıştır. Bununla birlikte, genç kadınlardaki çoğu HPV enfeksiyonu, klinik olarak hastalığa neden olmadan hızla geriler. Servikal numunelerde HPV'yi tespit etmek için çeşitli laboratuvar tabanlı yaklaşımlar olmasına rağmen, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç idaresi (USFDA) tarafından onaylanan Hybrid Capture II kiti (HC II, Qiagen Inc., ABD) sıklıkla kullanılmaktadır.

Örnek, Pap'a benzer şekilde, transformasyon bölgesinden bir servikal çubukla toplanır ve taşıma ortamına yerleştirilir. Test aynı zamanda tek tabakalı preparasyon için sıvı bazlı ortamda toplanan artık materyalden de yapılabilir. Bu test, bir kişinin 13 yüksek riskli HPV viral türünden (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tiplerinden) biri veya daha fazlası ile enfekte olup olmadığını tespit eder. Birçok bölgede 30-35 yaş üstü kadınlar için rutin bir tarama testi olarak kullanılır ve özellikle şüpheli Pap testi ile kadınları değerlendirmek için faydalıdır. HPV testinin CIN 2–3 lezyonlarını tespit etmek için duyarlılığı % 45.7 ile % 80.9 arasında, özgüllük % 91.7 ile % 94.6 arasında değişmektedir (220).

Hindistan'ın kırsal kesiminde yapılan randomize kontrollü bir küme çalışması, HPV testinin tüm servikal tarama testlerinin en objektif ve tekrarlanabilir olduğunu bildirmiştir (225).

2.5. SERVİKAL HÜCRE ANORMALLİKLERİ TERİNOLOJİSİ

HPV enfeksiyonu ve prekanseröz lezyonlarla ilişkili sitolojik ve histolojik servikal değişiklikleri sınıflandırmak için kullanılan isimlendirmede sık sık değişiklik olmuştur. Terminolojideki büyük değişiklik, skuamöz hücre anormallikleri için geçerlidir. Servikal sitoloji için mevcut sınıflandırma 1988'de Bethesda tarafından tanıtıldı. Bethesda 1991, Bethesda 2001 ve Bethesda 2014 olarak güncellenmiştir.

2.5.1. 2014 Bethesda Sistemi

- Numune türü- Geleneksel Pap smear, sıvı bazlı sitoloji ve/veya HPV testi
- Numune yeterliliğinin açıklanması-

Değerlendirme için yeterli (Endoservikal/transformasyon bölgesi bileşeninin ve diğer kalite göstergelerinin varlığı veya yokluğu tanımlanır. Örneğin kan ile kısmen örtülmüş, iltihap varlığı)

Değerlendirme için yetersiz (Nedeni belirtilmelidir.)

Örnek reddedildi/işleme alınmadı (Nedeni belirtilmelidir.)

Örnek işleme alındı/incelemedi, ancak epitel anormalliğinin değerlendirilmesi için yetersiz (Nedeni belirtilmelidir.)

- Genel kategorizasyon

İntraepitelyal lezyon veya malignite için negatif

Epitel hücre anormallığı

Diğer (Örneğin skuamöz veya glandüler olarak belirtilebilir.)

- Yorum ve Sonuç

İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif (Neoplazinin hücresel bir kanıtı yoksa bunu yukarıdaki genel kategorizasyon bölümünde belirtilmelidir. Raporda organizmalar veya diğer neoplastik olmayan bulgular eklenmelidir.)

Non-neoplastik Bulgular

Neoplastik olmayan hücresel varyasyonlar

Skvamöz metaplazi

Keratotik değişiklikler

Tubal metaplazi

Atrofi

Hamilelikle ilişkili değişiklikler

Reaktif Hücresel Değişiklikler

İnflamasyon (Tipik onarım içerir)

Lenfositik (Foliküler) Servisit

Radyasyon

Rahim içi araç varlığı

Glandüler Hücrelerin Durumu Posthisterektomi

Organizmalar

Trichomonas vaginalis

Candida spp.

Vajinal florada bakteriyel vajinosisi düşündüren değişim

Morfolojik olarak Aktinomiçes org.

Herpes Simpleks Virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler

Sitomegalovirus ile uyumlu hücresel değişiklikler

Diğer

Endometrial hücrelerin varlığı (≥ 45 yaş)

Epitelyal Hücre Anormallikleri

Skvamöz Hücre

ASC: Atipik skuamöz hücreler

ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler

ASC-H: Yüksek dereceli bir lezyonun ekarte edilemediği önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler

LGSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HPV/hafif displazi/CIN1 kapsar.)

HGSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (Orta ve ağır displazi/CIN2/CIN3 kapsar.-invazyon mevcut ise belirtilmelidir.)

Skuamöz hücreli kanser

Glandüler Hücre

Atipik

Endoservikal hücreler (NOS veya yorumlarda belirtiniz.)

Endometrial hücreler (NOS veya yorumlarda belirtiniz.)

Glandüler hücreler (NOS veya yorumlarda belirtiniz.)

Atipik

Endoservikal hücreler, neoplazi lehine

Glandüler hücreler, neoplazi lehine

Endoservikal adenokarsinoma in situ

Adenokarsinom

Endoservikal

Endometrial

Ekstrauterin

Sınıflandırılmamış

Diğer Malign Neoplaziler (Ayrıca belirtilmelidir.)

- Birleştirici Testler (Yöntemlerin kısa bir açıklaması sağlanır ve klinisyen tarafından kolayca anlaşılabilmesi için sonuç belirtilmelidir.)
- Servikal Sitolojinin Bilgisayar Destekli Yorumu (Durum otomatik bir cihazla incelenirse belirtilmelidir.)
- Sitoloji Raporuna eklenen not ve yorumlar (Öneriler kısa ve profesyonel kuruluşlar tarafından yayınlanan klinik takip kılavuzlarıyla tutarlı olmalıdır (ilgili yayınlara referanslar dahil edilebilir)) (226).

Bethesda sistemine göre CIN sınıflaması yerine SIL (Servikal intraepitelyal lezyon) tanımlaması kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflama düşük ve yüksek risk grubu olarak ayrılmıştır.

Tablo 2: Kılavuzlara göre terminoloji sınıflandırması

Pap	WHO	CIN	Bethesda
Class I	Normal		Normal
Class II	Atipik enfeksiyon		Benign veya ASC
Class III	Displazi		ASC-US / ASC-H
	Hafif		SIL
	Orta	CIN 1	LGSIL
Class IV	Ağır	CIN 2	HGSIL
Class V	CIS	CIN 3	

Serviksin Prekanseroz Lezyonları

Prekanseroz servikal lezyonlar, persiste eden HPV enfeksiyonundan kaynaklanır. Displazi; epitel içerisinde atipi gösteren hücre olarak tanımlanır ve değişik derecelerde olabilir (Örneğin CIN1, CIN2 ve CIN 3). 2012 yılında LAST (alt anogenital skuamöz terminolojisi) projesi ile anogenital sistemin HPV ile ilişkili lezyonları yeniden değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırmada, serviks, vajina, vulva gibi perianal bölge ile penis, anüs ve skrotumdaki lezyonlar incelenmiştir. LAST projesi ile mevcut bölgedeki lezyonlar -IN (intraepitelyal neoplazi) ekini almıştır. (Örneğin CIN, VAIN, VIN gibi). Yine bu sınıflama ile HPV ilişkili LSIL (düşük dereceli lezyonlar) ve HSIL (yüksek dereceli lezyonlar) -IN şeklinde sınıflanmıştır.

Servikal Displaziler

CIN 1: Epitelin 1/3 alt kısmında hücre diziliş bozukluğu ve maturasyon kaybı mevcuttur. (Hafif displazi)

CIN 2: Epitelin 2/3 alt kısmında hücre diziliş bozukluğu ve maturasyon kaybı mevcuttur. (Orta derecede displazi)

CIN 3: Epitelin tam katında hücre diziliş bozukluğu ve maturasyon kaybı mevcuttur. (Şiddetli displazi ve karsinoma in-situ)

2.6. SERVİKS KANSERİ TARAMA TESTLERİ

2.6.1.2019 ASCCP Risk Tabanlı Yönetim Kılavuzu

Servikal kanserin önlenmesine yönelik 2019 ASCCP Risk Temelli Yönetim Konsensus Yönergeleri, HPV biyolojisi ve servikal karsinogenez konusundaki artan anlayış ile uyumlu klinik yönetim önerilerini desteklemektedir. Risk tahminin temeli olarak HPV tabanlı testi kullanmışlardır. Mevcut sonuçlara ilişkin bilgileri önceki sonuçlarla birleştirerek kişiselleştirilmiş risk tabanlı yönetime izin vererek doğrulanırken yeni test yöntemlerinin dahil edilmesini kolaylaştırmıştır. Kılavuzun 2012 versiyonunda benimsenen “eşit risk için eşit yönetim” ve “zarar ve faydaları dengeleme” ilkelerini desteklemeye devam etmektedir. Bu güncellenmiş kılavuzlar ile HPV aşısı olan daha fazla hasta tarama yaşına ulaşmıştır ve CIN 3+ risklerini azaltmak için değerlendirmeye katılabilmışlerdir (198). 2012’den bu yana, serviks kanseriyle ilgili başka risk verileri de birikmiş ve bir bireyin prekanser riskinin yalnızca mevcut test sonuçlarına bağlı olmadığı, bir HPV enfeksiyonunun önceki tarama geçmişi, süresi, genotipi ve prekanseröz lezyonlar için önceki tedavileri gibi diğer faktörler tarafından önemli ölçüde değişebildiği gösterilmiştir (227).

ASCCP’nin ilk kılavuzu 2001 yılında yayınlanmış olup, 2006 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir. 2015 yılında primer HPV taraması ile ilgili ara bir bildiri ile güncellenmiştir. Güncel 2019 kılavuzu, merkezinde istatistikçilerin bulunduğu büyük bir ekip tarafından yeniden düzenlenmiştir. Eski versiyonlardan ayıran temel fark, test sonuçlarına dayalı algoritmalarından risk bazlı yönetime geçilmiş olmasıdır. 2012 ASCCP yönergeleri 19 yönetim algoritması içeriyordu. Yönergeler karmaşıktı ve bir bireyin servikal prekanser riskine ilişkin artan anlayışı tam olarak içermiyordu. 2017 yılında, ASCCP, eski adıyla Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği ve Ulusal Kanser Enstitüsü, yalnızca bunu gerçekleştirecek yeni risk temelli yönetim kılavuzlarının gelişmesini üstlenmiştir. Her hastayı yönetirken mevcut test sonuçlarını ve kişisel geçmiş özelliklerini de değerlendirmeye katarak kişiselleştirilmiş risk tanımlamayı amaçlamaktadır (228). 2019 ASCCP kılavuzları, öncül kanserin (Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon/ servikal intarepitelyal neoplazi) tespit ve tedavisinde en yüksek riske sahip olanlar belirlenerek optimize etmeyi, düşük riskli olanlar için olası zararları olan prosedürlerin de en aza indirilebileceğini vurgulamaktadır (228). Güncel tarama testi sonuçları ve tarama geçmişinin

(bilinmeyen öykü dahil) olası tüm kombinasyonları için risk tahmin tabloları, Kaiser Permanente Kuzey Kaliforniya'da (KPNC) takip edilen 1,5 milyondan fazla hastanın prospektif kohortundan oluşturulmuştur (229). Kaiser Permanente Kuzey Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en büyük ve en kapsamlı veri kümesidir, ancak 2019 kılavuzları için, sonuçların çeşitli ırksal, etnik ve sosyoekonomik tabakalardan hastalara uygulanmasını sağlamak için ek veritabanları analiz edilmiştir (230).

Prekanser ve kanser (CIN3+ olarak ifade edilir: CIN3, adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanseri kapsar) gelişimi için, sebaat eden HPV enfeksiyonunun gerekli olduğu bilgisi 2019 kılavuzunun temelini oluşturmaktadır. Veriler, yeni anormal test sonucu olan bir hastanın son 5 yıl içinde negatif HPV/ kotest sonucunun varlığının, CIN3+ olma riskini yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir. Ancak aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır. Ayrıca 2019 kılavuzu, kolposkopik biyopsi ile düşük gradeli ya da normal histoloji sonuçlarının gelecek 2 yıl içinde gelişebilecek prekanser / kanser riskini azalttığını vurgulamaktadır. Bu bilgi, böyle bir hastanın 1 sene sonra kotest sonucu HPV (+) ve ASCUS/ LSIL gelse bile tekrar kolposkopi yapmaktansa, 1 sene sonra yine kotest yapılmasını mümkün kılmaktadır. Sonuç olarak, hastanın önceki HPV testleri ve kolposkopi/ biyopsi sonuçları CIN3+ tanı ve tedavisini sağlarken, yeni HPV enfeksiyonu olan düşük riskli hastalara gereksiz müdahalede bulunulmasını da önlemektedir (229).

Yeni Teknoloji Komitesi, yeni testler onaylandıkça ve kullanılabilir hale geldikçe güncellemeleri değerlendirmeye ve uygulamaya devam edecek ve yeni gelişmelerin dahil edilmesi için kalıcı bir platform ve büyük bir fikir birliği olmaksızın 2019 ASCCP yönergelerinin daha düzenli bir şekilde güncellenebilme yeteneği sağlayacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki aşılınmış kohortlar tarama yaşına girdikçe ve yeterli veri biriktikçe, HPV aşılama durumu gibi ek risk değiştiriciler de eklenecektir. Bu fikir birliği kılavuzunun geliştirilmesinde, 19 paydaş kuruluşun temsilcilerinin kılavuz çalışma gruplarına dahil edilmesiyle, paydaş katılımının müzakereci bir yöntemi kullanılmıştır. Bir dizi sağlayıcı ve hasta anketinden elde edilen girdiler ve taslak kılavuzlar hakkında açık bir kamuya açık yorum döneminden alınan geri bildirimler, 2019 ASCCP kılavuzlarını tamamlamadan önce dikkate

alınmıştır (231). 2019 ASCCP Risk-Temelli Konsensus Yönetim Yönergeleri, 2 Nisan 2020'de sanal ASCCP yıllık toplantısında kullanıma sunulmuştur (232).

Patoloji Sonuçlarının Raporlanması ve Yönetimi

Sitopatoloji

Atipik glandüler hücreler (AGC) ve adenokarsinom situ (AIS)

Bethesda Sistemi (TBS) 2001 güncellemesi, "önemi belirsiz atipik glandüler hücreler" (AGUS) terimini atipik glandüler hücreler (AGC) terimiyle değiştirdi ve 2 kademeli bir alt kategori önerdi: birincisi, mümkünse hücre tipi / orijine göre (yani, endoservikal ile endometriyal veya belirsiz olduğunda glandüler) ve ikincisi, AGC ve atipik endoservikal hücreler için neoplazi lehine veya başka türlü belirtilmemiş (NOS) olarak (AEC). AGC değerlendirme tablosu aynı zamanda atipik endometriyal hücreleri de içerir. Servikal sitoloji, endometriyal patoloji için bir tarama testi olmamasına rağmen, bazen lezyonal hücreler görülebilir. Atipik endometriyal hücreler, neoplazi riski açısından daha fazla alt kategorize edilmemiştir (253). TBS 2014'te glandüler epitel hücre anormallikleri için raporlama kategorilerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (226). AGC'nin genel kategorisi nadir de olsa, histolojik olarak iyi huylu (Örneğin polipler, tubal metaplaziler) intraepitelyal lezyonlar ve invaziv kansere kadar değişen birkaç farklı antiteye karşılık gelebilir ve hem glandüler hem de skuamöz lezyonları (örneğin endoservikal bezleri içeren HSIL, AIS, Mullerian yolunun veya diğer sitelerin invaziv adenokarsinomu) içerebilmektedir (234). AGC, ASC-US'den çok daha yüksek riskli bir sitolojik yorumlamadır. Yerleşik Bethesda tanı kriterleriyle bile, sitolojik glandüler anormallikler kötü bir şekilde tekrarlanabilir ve teşhis açısından zorlayıcı kalır; bu, sitoteknologlar ve sitopatologlar tarafından hem yetersiz hem de fazla yorumlanmasına neden olur (235). Bazı laboratuvarlar, nihai bir rapor yayınlamadan önce ek patoloğlar tarafından fikir birliği incelemesi için AGC vakaları belirlenir. Glandüler sitolojik anormallikler için 2019 ASCCP yönergeleri, 2012 yönergelerine benzer olmaya devam etmektedir. Klinisyenler ve sitologlar sıklıkla yanlış bir şekilde sitolojik AGC'yi aynı yönetime sahip bir grup olarak düşünürler. Herhangi bir AGC kategorisinin HPV testi ile triyajı, 2019 ASCCP yönergelerinde kabul edilemez olmaya devam etmektedir. Tüm sitolojik glandüler anormallikler, atipik endometriyal hücrelerin belirtilmesi dışında endoservikal

örnekleme ile ilk kolposkopik değerlendirmeye yol açacaktır. Bu durumda, tercih edilen ilk değerlendirme endometriyal ve endoservikal örneklemedir. Hasta 35 yaşında veya daha büyükse, semptomatik olduğunda veya risk faktörlerine bağlı olarak endometriyal neoplazi için yüksek risk altındaysa ek endometriyal örnekleme de önerilir. 2019 ASCCP kılavuzları, endometriyal kanser risk faktörleri olmayan premenopozal hastalarda nadir görülmesine rağmen, premenopozal endometriyal kanser prevalansının arttığını vurgulayarak endometriyal örneklemenin önemini vurgulamaktadır. Sitolojik AEC / AGC için sonraki yönetim, neoplaziyi destekleyen ve AIS, endoservikal örnekleme ile kolposkopik biyopside yüksek dereceli bir anormallik doğrulanmasa ve HPV testi negatif olsa bile, tanısal bir eksizyon prosedürüdür (236).

Atipik Skuamöz Hücreler, HSIL (ASC-H) dışlanamadığı kombinasyonlar

Kaiser Permanente Northern California verilerine göre, HPV-negatif atipik skuamöz hücreler HSIL(ASC-H) dışlayamaz ve HPV pozitif ASC-H çok farklı CIN3+ oranlarına, ancak benzer kanser oranlarına sahiptir. HPV pozitif ASC-H, %26'lık bir CIN3+ riskine ve kanser riskine sahiptir. HPV-negatif ASC-H'in anlık CIN3+ riski %3.4 iken, anlık kanser riski % 0.69'dur. ASC-H için anlık kanser riski, CIN3+ riskine kıyasla orantısız bir şekilde yüksek olduğundan, 2019 kılavuzları, HPV test sonuçlarından bağımsız olarak, ASC-H'li tüm hastalar için 2012 kolposkopi önerilerini ileriye taşımıştır (231). Atrofinin arka planında bulunan HSIL'in, skuamöz hücrelerin olgunlaşmaması ve küçük atrofik hücreler ile displastik hücreler arasındaki benzerlik nedeniyle genellikle anlaşılması zordur. Ek olarak, 2014 Bethesda Atlası'nda gösterildiği gibi, çok büyük çekirdekler, karakteristik bir lekeli veya dejeneratif kromatin paterni ve çok yüksek çekirdek / sitoplazmik oranı ile oldukça atipik skuamöz hücreleri izole ederek derin atrofik örneklerde zaman zaman tespit edilebilir. Bu tür hücreler morfolojik HSIL için endişe, ancak genellikle az risk faktörü olan veya hiç olmayan yaşlı hastalarda gözlenir. Bu gibi durumlarda ASC-H yerine takip / refleks HPV testi ile ASC-US gibi yorumlama gibi muhafazakâr bir yaklaşım daha uygun olabilir. Bununla birlikte, HSIL kriterlerini karşılayan anormal hücrelerin olduğu atrofi vakalarında, HSIL'in bir yorumu yapılmalıdır. Bethesda terminolojisine göre skuamöz intraepitelyal lezyonları (SIL) bildirirken, LSIL hücrelerinin eşzamanlı varlığının

HSIL'i yorumlamak için gerekli olmadığını ve arka planda küçük bir kesin HSIL hücresi popülasyonunun bile varlığını bilmek önemlidir. LSIL hücrelerinin baskın olması HSIL'in yorumlanmasıyla sonuçlanmalıdır (226). Nadir durumlarda, sitoloji örnekleri, düşük ve yüksek dereceli SIL arasında yer alan özelliklere sahip skuamöz hücreler sergileyebilir. Bunlar, ağırlıklı olarak LSIL ve HSIL'i (ASC-H) düşündüren ancak tanı koymayan birkaç hücreyi gösteren vakaları veya 2019 ASCCP kanser tarama kılavuzlarını gösteren vakaları içerir. Klasik LSIL'e göre daha yüksek çekirdek / sitoplazmik oran izlenimi veren yoğun eozinofilik sitoplazmalı keratinize hücreler, ancak klasik HSIL'in belirli özelliklerini göstermemektedirler. TBS 2014'e göre, bu tür vakalar iyi yapılandırılmış TBS kategorileri, özellikle "LSIL arka planda ASC-H" kullanılarak rapor edilmelidir (226). TBS dışı raporlama terimleri, TBS kategorileri gibi ASCCP yönetim kılavuzlarıyla bağlantılı olmadıklarından, klinik sağlayıcıya açık bir yönetim yönü sağlamaz. 2019 ASCCP kılavuzlarına göre yönetim, aynı numunede hem ASC-H hem de LSIL rapor edildiğinde en yüksek riskli sitolojik yoruma, örneğin ASC-H'ye dayanır. HSIL ve AGC veya ASC-US ve AGC gibi diğer nadir sitolojik sonuç kombinasyonlarında, yönetim de en yüksek risk anormalliği tarafından belirlenir (236).

Histopatoloji

HPV ile ilişkili skuamöz intraepitelyal lezyonların bildirilmesi hem Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) Projesi hem de Dünya Sağlık Örgütü, HPV ile ilişkili skuamöz servikal lezyonlar için 2 katmanlı bir adlandırmanın kullanılmasını önermektedir: LSIL, HPV enfeksiyonunun morfolojik temsili ve HSIL, prekanser ile histopatolojik korelasyon. 3 katmanlı CIN tarafından ima edilen hastalık spektrumundan ziyade sınıflandırma sistemi, LSIL / HSIL'in 2 kademeli sistemi HPV hastalığının bilinen biyolojisini daha iyi yansıtır. Hem LAST hem de WHO, CIN sınıfının SIL isimlendirmesinden sonra parantez içinde belirtilmesine de izin verir. Bu terminolojinin patoloğlar tarafından benimsenmesi evrensel değildir. 2019 ASCCP yönergeleri, p16 immünohistokimyasının (IHC) kullanımına ilişkin aşağıdaki özel ifadeyi ve alt anogenital sistemin HPV ile ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojisini bildirmek için 2 katmanlı bir adlandırmayı içermektedir (232).

Amerikan Patologlar Koleji (CAP) -ASCCP Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) Projesi tarafından sağlanan kılavuza göre p16 immünohistokimyasal boyamanın kullanılması önemlidir. p16 immünohistokimya, hematoksilin ve eozin (H&E) slaytını yorumlarken LAST kılavuzlarında önerildiği gibi spesifik endikasyonlar için kullanılmalıdır. Pozitif bir p16 immün boyası, histolojik HSIL tanısını destekler. H&E slaytlarının morfolojik değerlendirmesi CIN 2 veya CIN 3 ile uyumludur. En önemlisi, H&E üzerindeki bir morfolojik CIN1, p16 pozitif olsa bile histolojik HSIL'e (CIN 2) yükseltilmemelidir. Epidemiyolojik ve klinik yönetim amaçları için, LAST kılavuzlarında (Örneğin histolojik HSIL CIN 2) verilen seçeneklere göre histolojik bir HSIL sonucunun CIN 2 veya CIN 3 ile nitelendirilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. Klinisyenler 2017'de yayınlanan ASCCP kolposkopi standartlarını benimsedikçe daha yüksek dereceli lezyonlar tespit edilebilmektedirler (237). Bu standartlar, kolposkopistlerin aseto beyazlaşma, metaplazi veya daha yüksek kolposkopik anormallikleri olan tüm alanlardan birden fazla biyopsi almasını önermektedir. Sonuç olarak, birçok kolposkopik prosedür, farklı lezyonlardan en az 2 ve en fazla 4 hedefli biyopsiye sahip olacaktır. Bu öneri, kolposkopiye yönelik biyopsilerle ilgili örnekleme sorunlarını ve lezyon derecesinin kolposkopik izleniminin gözlemciler arası değişkenliğini azaltmaya yardımcı olmalıdır, ancak morfolojik olarak yüksek dereceli daha küçük lezyonları da tespit edebilir.

Önemli ve potansiyel olarak gözden kaçan bir konu, servikal HSIL'in boyutudur. Lezyon boyutu, tedavi algoritmalarının bir bileşeni değildir; tedavi önerileri, lezyon boyutuna bakılmaksızın potansiyel bir öncül kanserin histopatoloji teşhisine dayanmaktadır. Tedavi edilmemiş CIN 3'ün gözlemsel bir çalışması olan bilinen ve şu anda kötü şöhretli "Talihsiz Deney" de, uzun vadeli invaziv kanser geliştirme riski 30 yıllık bir süre içinde yaklaşık %30'du (238). Potansiyel olarak yalnızca örnekleme ve tarama çabalarının artması nedeniyle saptanan erken, küçük lezyonların doğal seyri bilinmemektedir. Diğer bir sorun, sıklıkla derecelendirilmemiş SIL olarak bildirilen parçalanmış skuamöz intraepitelyal lezyonu doğru bir şekilde derecelendirememesidir. SoftBiopsy ve endoservikal küretaj örnekleri gibi daha yeni servikal biyopsi toplama cihazları, tam kalınlıkta bir doku biyopsisi sağlamak yerine, doku incelemesi için servikal epitelyumu soymaktadır. Bu, lezyonun

derecelendirilmesini zorlaştıran doku yönelimiyle ilgili sorunlara neden olabilir. Lee ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, derecelendirilmemiş histolojik SIL'in, toplam vakalarının sadece %1.9'unu temsil etmesine rağmen, histolojik takipli hastaların % 41'inde pozitif sonuçlarla (HSIL, AIS veya karsinom) sonuçlandığını bulmuştur. P16 ve ki-67 kombinasyonunun bu lezyonları doğru bir şekilde sınıflandırmaya yardımcı olduğunu bulmuşlardır. Pek çok klinik bakım sağlayıcı, derecelendirilmemiş SIL'in prekanser için yüksek risk kategorisini temsil ettiğini ve hastaların yeterli takipten geçemeyebileceğini anlamamaktadır; bu nedenle, laboratuvarların HSIL olasılığını veya diğer önemli anormallikleri kendi raporlamaktadır (239).

Histolojik Glandüler Lezyonların Raporlanması ve Yönetimi

Adenokarsinom in situ (AIS) yönetimine ilişkin kılavuzlar ve glandüler lezyonlar için 2019 ASCCP risk temelli yönetim konsensus kılavuzları SGO kılavuzlarıyla uyumlu hale getirilmiştir (240). Anormal HPV bazlı bir tarama sonucunun yönetimi için SGO'ya özgü tek ek öneri, endoservikal örneklemenin, HPV 18 pozitif AIS oranının yüksek olması nedeniyle HPV 18 için pozitif test yapan herhangi bir hasta için kabul edilebilir olmasıdır. Servikal biyopside AIS tanısı alan tüm hastalar için tanısal bir eksizyonel prosedür önerilmektedir. Histerektomi planlansa bile invaziv adenokarsinomu dışlamaktadır. Kılavuzlar, loop elektrokoter eksizyonel prosedürü (LEEP) yerine soğuk bıçak konizasyonunu özellikle önermemektedir, ancak eksizyonel prosedürlerin, patoloğlar tarafından sınır durumunun değerlendirilmesi için sağlam bir örneği çıkarmayı amaçlaması gerektiğini belirtmektedir. Sonuçta histerektomi tercih edilen histolojik AIS'li tüm hastalar için yönetim, ancak fertilitate koruyucu bir prosedür, seçilmiş hastalarda kabul edilebilir olarak belirtilmiştir. AIS için histerektomi tercih edilmektedir çünkü sıklıkla endoservikal kanal içinde yer alır ve kolposkopide tanınması zordur, bu nedenle eksizyonun kapsamına karar vermek güçtür. AIS'nin ayrıca multifokal olma riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle eksizyonel numunedeki negatif marjlar hastalığın tam olarak çıkarılmasını sağlamazlar. Histerektomiden sonra, tedavi edilen CIN 2 + için 2019 ASCCP kılavuzuna göre sürveyans önerilmektedir (240).

Klinik sağlayıcılar, geleneksel skuamöz ve glandüler muadillerinden farklı bir intraepitelyal lezyon şekli olan tabakalı müsin üreten intraepitelyal lezyon (SMILE) gibi yeni histolojik oluşumlara genellikle aşına değildi (241). SMILE'nin invaziv bir formu yakın zamanda bildirilmiştir. En büyük retrospektif sitoloji çalışmasında Backhouse ve arkadaşları, SMILE'nin neredeyse %90'ının ilk sitolojide skuamöz lezyonlar olarak yorumlandığını ve sadece yaklaşık %10'unun glandüler lezyonlar olarak sınıflandırıldığını bulmuşlardır (242).

Hamilelikle ilgili hususlar

Gebelik, fetüse ve anneye zarar verme riskini kanserin kaybolma riskine karşı tartan özel bir yönetim düşüncesidir. Bunların göz ardı edilmemesi gerekse de, kanıtlar tanı işlemlerinin deneyimli kolposkopistlerin elinde güvenli olduğunu ve gebe kadında CIN 3 + ilerleme oranlarının daha yüksek olmadığını göstermektedir (243). Hamilelik sırasında kolposkopinin amacı, yüksek dereceli hastalık bulmaktan ziyade kanseri dışlamaktır. Bununla birlikte, karmaşıklığa ek olarak, kolposkopistlerin hamile servikte lezyonları tespit etme ve tanıma zorlukları vardır. CIN3+'ün görsel tanınması, gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ve servikal hiperemi nedeniyle tehlikeye girebilir ve bu da CIN3+ tanısının yetersiz kalmasına neden olabilmektedir. Kolposkopik olarak, rahim ağzındaki desidual değişiklik kanser için şüpheli olarak yorumlanabilir ve Arias-Stella değişiklikleri ve desidua gibi hücrel değişiklikler AGC, ASC-H, ASC-US ve LSIL olarak yorumlanabilir (233). Gebelikte kolposkopi, tedavi zamanlaması kararını almayı karmaşılaştırır. İstihdam sorunları ve yeni bir bebeğin talepleri nedeniyle hastalar doğum sonrası dönemde takibe gelemeyebilir. Bu nedenle, bazı klinisyenler doğum öncesi tanı prodesürlerinin uygun olduğunu belirtmektedirler (224).

2019 ASCCP kılavuzları, endoservikal küretaj, endometriyal biyopsiler ve hızlandırılmış tedavi dışında hamile kadınlar için hamile olmayan kadınlar için olduğu gibi aynı klinik eylem eşiklerini önermektedir. Histolojik doğrulama olmadan LEEP önerilmez. Gebelikte yaşa uygun HPV testi ile kolposkopi, biyopsi ve sitoloji yapılması gerekmesine rağmen, CIN 2/3 tedavisi doğum sonrasına kadar ertelenir. İnvaziv karsinom şüphesi olan durumlarda gebelik sırasında servikal biyopsiler alınabilmektedir.

Sitoloji-Histoloji Korelasyonu

Özellikle aşılınmış kişilerde birincil HPV taramasıyla risk temelli bir yönetim stratejisine geçiş, gelecekteki olası tanı sorunlarını ortaya çıkarmaktadır. HPV testleri oldukça duyarlıdır ancak özgül değildir. Virüsün varlığını tanımlarlar ancak hastalığı tanımlamazlar. Teşhis testleri olarak servikal sitoloji ve biyopsi kullanımının yanı sıra kolposkopinin de kendi sınırlamaları ve riskleri vardır. Bu nedenle, 2019 ASCCP kılavuzları, tüm pozitif HPV testlerinin, tedaviye yardımcı olmak için bir refleks testi olarak sitoloji almasını önermekte ve tarama örneğinden refleks sitoloji mümkün değilse kolposkopi sırasında bir sitoloji örneği alınmasını önermektedir (245).

2.6.2. 2019 ASCCP Kılavuzundaki Başlıca Değişiklikler

Algoritmalar sonuç bazlı değil, hastaya özel kişiselleştirilmiş risk tayini bazlıdır. Kolposkopi, tedavi ya da gözlem kararı, hastanın güncel ve geçmiş sonuçlarına (bilinmeyen öykü de dahil) dayanarak oluşturulmuş CIN3+ riskine göre verilir. Aynı test sonucuna sahip iki hastada bile eski sitoloji ve HPV öyküsüne göre tedavi/takip şeması farklılık gösterebilmektedir. Bazı hastalarda kolposkopi ertelenebilir. CIN3+ riski düşük olan, sadece HPV enfeksiyonunu işaret eden minör tarama sonucu anormalliklerinde 1 sene sonra HPV/ kotest tekrarı önerilir (Örneğin negatif HPV/kotest öyküsü olan hastanın güncel sonucu HPV (+) ve düşük grade'li sitoloji ise)

Hızlandırılmış tedavi (kolposkopik biyopsi alınmadan yapılan tedavi) kapsamı genişletilmiştir. 2012 rehberinde HSIL sitolojisi için doğrudan tedavi bir seçenektir, ancak şimdi daha net olarak tanımlanmıştır. 25 yaş ve üstü hamile olmayan hastalar için, anlık CIN3+ riski %60 ve üzerinde ise hızlandırılmış tedavi tercih edilirken; aynı zamanda risk %25-60 arası ise hızlandırılmış tedavi kabul edilebilir bir seçenektir. Yine 25 yaş ve üstü gebe olmayan hastada, HSIL ve HPV 16(+) veya nadir ya da hiç tarama yaptırmayan biri ise HPV tipinden bağımsız pozitif ve HSIL ise hızlandırılmış tedavi önerilmektedir. Bu hasta grubunda özellikle tedavinin gelecekteki gebelik sonuçlarına olası etkilerinden dolayı ortak karar verilmelidir. Histolojik HSIL (CIN2 ve CIN3) için ablasyon yerine eksizyonel tedavi tercih edilir. AIS için de yine eksizyon önerilmektedir. Kılavuzda ablatif tedaviye göre eksizyonel tedavinin üstün olduğu gösterilmiştir. CIN1 için 2012 Kılavuzuna benzer şekilde tedavi yerine takip

önerilmektedir. LAST/ WHO önerilerine dayalı histopatoloji raporlarında histolojik HSIL, CIN2 ya da CIN3 ifadeleri yazılmalıdır. Örneğin; HSIL (CIN2) ve HSIL(CIN3) şeklinde.

Tüm pozitif primer HPV tarama sonuçları için, tipinden bağımsız olarak, aynı laboratuvar örneğinden refleks triyaj testi yapılmalıdır (refleks sitoloji gibi). Ek test önerilir çünkü kolposkopi ya da kolposkopi yapılmadan hızlandırılmış tedavi kararında yardımcı olur.

HPV 16/18(+) enfeksiyonu, CIN3 ve okült kanser için en yüksek riske sahiptir ve sitoloji negatif bile olsa ek işlem yapmak (kolposkopi gibi) gereklidir. HPV 16/18(+) ve ek test yapılamıyorsa doğrudan kolposkopi yapılmalıdır.

Histolojik HSIL, CIN2, CIN3 ya da AIS tedavisinden sonra, en az 25 yıl boyunca, 3 yıl arayla HPV/ kotest yapılarak takip önerilir. 25 yıl sonrası için takibe devam edilip edilmemesi henüz tartışmalıdır. 25 yıl sonra hastanın sağlık durumu iyi ve yaşam beklentisi olduğu sürece 3 yıllık takibe devam etmek kabul edilebilir. 2012 rehberi 5 yıllık taramaya dönülmesini önermiş ve taramanın ne zaman biteceğini tam belirtmemiş iken, yeni veriler tedavi edilmiş hastalarda en az 25 yıl riskin devam ettiğini ve hastaların 5 yıllık taramaya dönebilmesi için herhangi bir kanıt olmadığını belirtmektedir.

Sadece sitoloji ile takip, HPV/ kotest yapılamadığı durumlarda kabul edilebilir. Sitoloji, prekanseröz lezyonları saptamada HPV testine göre daha az duyarlıdır, bundan dolayı daha sık aralıklarla yapılması önerilir. HPV/ kotestin yıllık önerildiği durumlarda sitolojinin 6 ay ara ile; HPV/ kotestin 3 yıl aralarla önerildiği durumlarda ise, sitolojinin yıllık yapılması önerilir. FDA tarafından tarama için onaylanmış HPV testleri yönetim için kullanılmalıdır. Onaylanmamış test çalışma yöntemleri ise sadece kotest yapılırken kullanılması önerilmiştir (229).

2.6.3. 2019 ASCCP Kılavuzuna göre Serviks Kanseri Tarama Programı

2019 ASCCP Kılavuzuna göre tarama başlangıç yaşı 21'dir. Adölesanlarda tarama önerilmez. 21-30 yaş arası tarama 3 yılda 1 smear ile yapılırken; 30 yaş ve üzeri kadınlarda 5 yılda bir kotest (smear+ HPV test) olarak veya 3 yılda 1 smear ile yapılması önerilmektedir. (Tablo 4). 30 yaş öncesi HPV test önerilmez. HPV negatif olsa bile yetersiz sitoloji durumunda tekrar smear alınması gerekmektedir. 65 yaş

sonrası; 10 yıl içerisinde sonuncusunun üzerinden 5 yıl geçmemiş 3 negatif smear testi veya üst üste iki negatif kotest olması durumunda tarama yapılmayabilir. HPV negatif ASCUS olguları dahil taramaya devam edilmelidir. Benign nedenli histerektomi olan hastalarda sonrası tarama gerekmez. CIN 2 ve üstü bir lezyon sebepli opere edilmiş hastalar en az 20 yıl boyunca gözlemde tutulmalıdır (230).

2.6.4. 2019 ASCCP Kılavuzuna göre Servikal Sitoloji Sonuçlarına Yaklaşım

Kılavuz hazırlanırken kanser riski için en uygun temsilci CIN3+ lezyonlar olarak düşünülmüştür. Kolposkopi/ tedavi/ gözlem kararı hastanın o andaki CIN3+ olma riskine (anlık risk) göre verilirken, kontrol aralığının süresi ise 5 yılda CIN3+ olma riskine (5 yıllık risk) göre belirlenmiştir. (Tablo 3) CIN2+ yerine CIN3+'ün seçilmesinin sebebi; CIN3+ patolojik olarak daha net bir tanıdır; CIN2'deki yaygın HPV tipi dağılımının aksine, CIN3+ lezyonlarındaki HPV tipi dağılımı serviks kanserindekine daha yakındır ve CIN2 tedavisiz de kayda değer regresyon oranına sahiptir. LAST ve WHO, histopatoloji raporlarında HPV ile ilişkili skuamöz lezyonların tanımı için, servikal sitolojide kullanılan Bethesda sistemine benzer ikili terminoloji (histolojik LSIL/ HSIL) kullanımını önermektedir. Bununla beraber, CIN sınıflaması hala yaygın şekilde kullanılmaktadır. Histolojik HSIL, CIN2/ 3 ile benzer ancak aynı değildir. Mevcut test sonuçlarının ve tarama geçmişinin (bilinmeyen geçmiş dahil) her bir kombinasyonu için önerilen yönetim, bu kılavuzda ilk tahmin edilen anlık 5 yıllık CIN3+ riskine göre belirlenmiştir. Kılavuzlara yönelik risk katmanları (CIN 3 + için risk aralıkları), “eşit risk için eşit yönetim” ilkesi altında fikir birliği süreciyle belirlenen klinik eylem eşikleri (CAT) ile tanımlanır. CIN 3 +'ün acil ve 5 yıllık kümülatif riskleri, mevcut test sonuçları ve tarama / gözetim geçmişinin (bilinmeyen geçmiş dahil) her kombinasyonu için tahmin edilmiştir. Yönetimde bir sonraki adımı belirlemek için, belirli bir hasta için tahmini risk önerilen CAT'ler ile karşılaştırılır. Yönetim seçenekleri arasında rutin taramaya dönüş, kısaltılmış gözetim aralığı (1 yıl veya 3 yıl), kolposkopi veya tedavi yer almaktadır. Daha önce, önemi belirsiz atipik skuamöz hücrelerin test sonuçları (ASC-US) / HPV-pozitif olan kadınlar kolposkopi ile tedavi edilmekteydi. Ancak, 2019 ASCCP yönergelerine göre, yönetim önceki geçmişe / HPV durumuna bağlı olarak farklılık gösterebilecektir (232).

Tablo 3: 2019 ASCCP Risk-Tabanlı Yönetim Rehberi'ne göre CIN3+ gelişme riskine göre yönetim

5 sene sonra tekrarlar	3 sene sonra tekrarlar	1 sene sonra tekrarlar	Kolposkopi	Kolposkopi veya tedavi	Tedavi
1 negatif HPV/kotest sonucu olan normal popülasyona eşit	Servikal sitolojinin negatif olması ile benzer	Kolposkopi ile 3 yıl sonra tarama eşiği arasında	Düşük dereceli ile orta anormal tarama sonuçları arası risk (LSIL)	Orta riskli sonuçlarla yüksek riskli tarama sonuçları arası risk (ASC-H)	Çok yüksek riskli sonuç (HPV16+HSIL) Biyopsi almadan tedavi et
5 yılda risk ≤ 0.1	5 yılda risk $\leq 0.2-0.5$	5 yılda risk $\leq 0.6-4$	5 yılda risk %4-24 risk	5 yılda risk %25-49 risk	5 yılda risk ≥ 50 risk

HPV+ smear malignite negatif olarak raporlanan hastalarda; HPV genotipine göre karar verilir. HPV16/18+ ise kolposkopi; diğerleri ise 1 yıl sonra kotest önerilir.

ASCUS olarak raporlanan hastalarda, HPV test yapılmalıdır. HPV tipine bakılmaksızın pozitif ise kolposkopi yapılmalıdır. Eğer HPV negatif ise 3 yıl sonra kotest önerilir.

LGSIL olarak raporlanan hastalarda; HPV bilinmiyorsa veya pozitifse veya hasta gebe ise kolposkopi yapılmalıdır. HPV negatif ise kolposkopi veya tercihen 1 yıl sonra kotest önerilir. (Gebede postopartum 6.hafta beklenebilir.)

ASC-H olarak raporlanan hastalarda; HPV'den bağımsız olarak kolposkopi yapılmalıdır.

HGSIL olarak raporlanan hastalarda; kolposkopiye ek olarak ECC de prosedüre eklenmelidir. Direkteksiyonel tedavi de uygulanabilir.

AGC olarak raporlanan hastalarda; kolposkopi yapılmalıdır. 35 yaş ve üzeri hastalarda Full küretaj (ECC+PC) prosedüre eklenmelidir.

AGC+NOS olarak raporlanan hastalarda; full küretaj dahil tüm sonuçlar negatif ise 1.-2.-5.yılda kotest; herhangi birinde bir anormallik saptanırsa kolposkopi yapılmalıdır.

AGC-neoplazi lehine veya AIS olarak raporlanan hastalarda; tüm sonuçlar negatifse bile konizasyon yapılmalıdır. HPV testi yapılmamış hastada, refleks HPV yapılmadan kolposkopi yapılmalıdır.

LGSIL/HPV+/persiste ASCUS sonrası biyopsi sonucu CIN 1 olarak raporlanan hastalarda; tanı anından sonra 1.ve 3. yılda kotest yapılmalıdır

HGSIL/ASC-H/AGC-NOS sonrası biyopsi sonucu CIN 1 olan hastalarda tanı anından sonra 1.-2.-5.yılda kotest önerilmektedir.

CIN2 ve CIN3 eksiyonel tedavi sonrasında tanı anından itibaren 1.-2.-5.yılda kotest yapılmalıdır.

HPV test sonucundan bağımsız olarak yetersiz sitoloji olarak raporlanan hastalarda 2-4 ay sonra tekrar smear alınmalıdır.

Smear sonucu melignite negatif ancak endoservikal hücre görülmemiş olarak raporlanan hastalarda; HPV negatif ise smear negatif gibi yönetilir.

AIS olgularında mutlaka konizasyon yapılmalıdır. Fertilite tamamlanmış ise konizasyon sonrası histerektomi önerilmektedir.

21-24 yaş aralığında ASCUS veya LGSIL olarak raporlanan hastalarda 1 yıl sonra smear tekrarı önerilir. 1 yıl sonraki smear negatif olarak raporlanırsa rutin taramaya dönülür. ASC-H ve üstü veya 2 yıl boyunca sebaat eden ASCUS dahil herhangi bir patoloji var ise kolposkopi yapılmalıdır. ASC-H ve HGSIL olarak raporlanan sonuçlarda kolposkopi yapılmalıdır. Direkt eksizyonel tedavi, bu yaş grubunda kabul edilmemektedir. Histoloji eğer CIN2-3 olarak raporlanmışsa, tedavi edilir veya ilk 1 yılda 6 ayda bir sitoloji ve kolposkopi sonrasında 1.yıl ve 4.yılda kotest önerilmektedir.

Gebe olan hastada taramanın amacı invaziv kanseri ekarte etmektir. Mikroinvazif kanser bile olsa doğum sonrasına kadar izlenebilmektedir. Spontan regresyon doğum sonrası sıklıkla görülmektedir. Kolposkopi yapılabilir. Malignite şüphesi varsa LEEP yapılabilir. ECC kontraendikedir (229).

2.6.5. T.C. Sağlık Bakanlığı'na göre Ulusal Serviks Kanseri Taraması

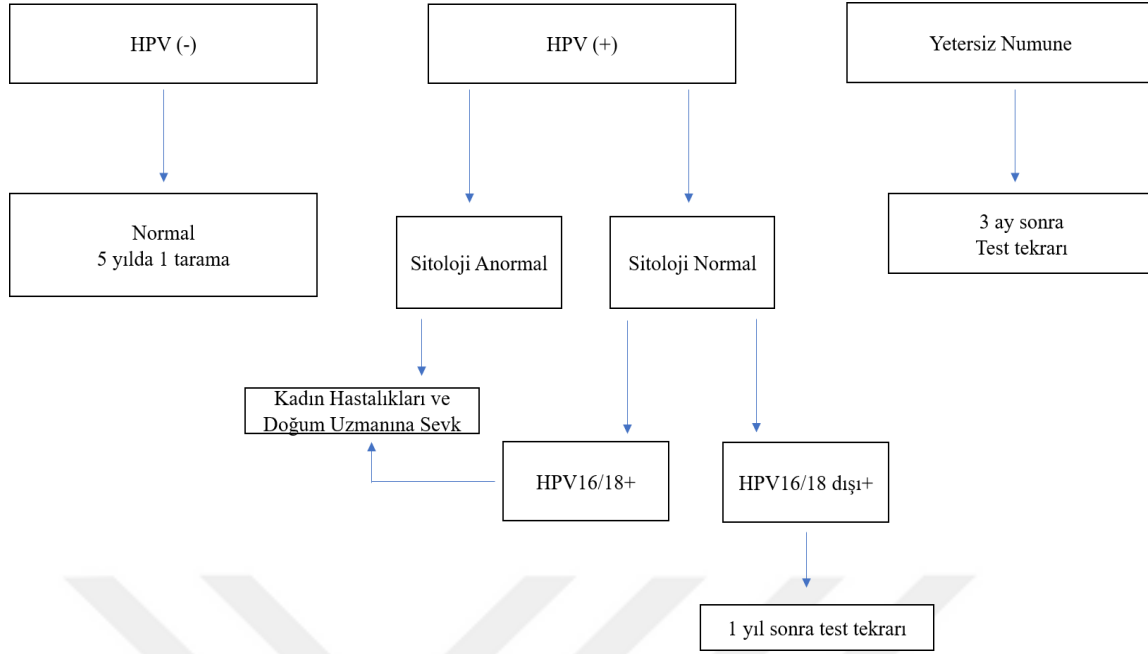
İdeal yöntem beş yılda bir HPV testi veya Pap smear testi ile taramadır. Günümüzde tarama HPV testi üzerinden yapılmakta; smear refleks sitoloji olarak gerekli durumlarda aynı örnek üzerinden çalışılmaktadır. Hedef, kadınlarda 30 yaşından başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı taramadır (Tablo 4). Son iki HPV testi veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir. Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olguların takibi (CIN2 ve CIN 3 varlığı olmamak şartıyla) gerekli değildir. CIN 2 ve CIN 3 nedeniyle histerektomi yapılan olgularda; üç belgelenebilen, teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal pozitif sonuç yokluğunda tarama kesilmelidir.

Tablo 4: Kılavuzlara göre Tarama Standartları

	Ulusal Toplum Tabanlı Tarama	2019 ASCCP
Smear Testi	30-65 yaş arası 5 yılda 1	21-30 yaş arası 3 yılda 1 >30 yaş sonrası 3 yılda 1
HPV Test	30-65 yaş arası, 5-10 yıl	>30 yaş sonrası 5 yılda 1 smear ile beraber

2.6.6. T.C. Sağlık Bakanlığı'na göre Anormal Sitoloji Sonuçlarına Yaklaşım

HPV testinin negatif olması veya Pap-smear'in patoloji raporunun normal gelmesi durumunda; 5 yıl sonra tekrar serviks kanseri taraması yaptırması önerilir. Yetersiz örnek alımı durumunda bireylerin tarama testleri tekrar edilir. Anormal sonuç; HPV testinin pozitif olması veya Pap-smear'de anormal hücrelerin görülmesidir (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, Atipik glandüler hücreler vb). HPV testi pozitif çıkarsa Pap-smear testi yaptırmak için, Pap-smear sonucu anormal çıkarsa, tedavi gerektiren bir sorun olup olmadığını belirlemek için serviksin daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesi gerekir. Bunun için birey ileri merkezlerdeki kadın doğum uzmanlarına yönlendirilir (Şekil 4) (246).



Şekil 4: Ulusal Toplum Tabanlı Tarama algoritması

2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL LEZYONLARIN YÖNETİMİ

Tarama pozitif vakaların uygun klinik yönetimi, serviks kanseri tarama programının başarısı ile ilgilidir. Öncüler uygun tedavi ve düzenli takip ile tamamen iyileştirilebilir. Bununla birlikte, hayatta kalma, invaziv servikal kanser için büyük ölçüde etkilendir (224). Sitolojinin yüksek dereceli lezyonların göstergesi olduğu konusunda fikir birliği vardır (CIN2-3 veya HSIL'de Bethesda sistemi) kolposkopi ve biyopsi için acil sevk sağlanmalıdır (274).

Düşük dereceli anormalliklerin (ASCUS / LSIL) şüpheli veya sınırda sitolojisine sahip kadınların yönetimi hala tartışılmaktadır. Şüpheli sitolojisi olan kadınlar için bir HPV triyajı yapılması genel olarak kabul edilir. Servikal prekanserler, hastalığın boyutu ve doğasına bağlı olarak farklı şekillerde tedavi edilebilir.

Serviks prekanserlerinin ve kanserlerin önlenmesine yönelik diğer öneriler, tütün kullanımından kaçınmak, güvenli seks yapmak, seks partnerlerinin sayısını sınırlandırmak ve başka seks partneri olmayan bir seks partneri seçmektir. Cinsel aktivite sırasında tutarlı ve doğru şekilde prezervatif kullanımı bir dereceye kadar koruma sağlayabilir. Prezervatifler, HPV enfeksiyonundan tam koruma sağlamaz çünkü bu virüs (HIV'den farklı olarak) vücudun herhangi bir enfekte olmuş bölgesine temas ederek yayılabilir. Sağlıklı bir diyet ve yaşam tarzına sahip olmak ve meyve ve

sebzelerden beta-karoten, C vitamini ve folat (B9 vitamini) yönünden zengin diyet önerilir. Bununla birlikte, özellikle cinsel ilişkiye girmeden önce kadınlar için HPV ile aşılama, mümkün olduğunca önerilir.

CIN 2 vakalarının yaklaşık %40'ı 2 yıl içinde kendiliğinden gerileme gösterir. (Bu genç kadınlarda %60'dan fazladır.) CIN 1 için oran %90'dır. Tablo 5'de prekanseröz lezyonların regresyon ve invaziv kansere progresyon oranları gösterilmektedir.

Tablo 5: Servikal lezyonların regresyon ve invaziv kansere progresyon oranları

	Regresyon	İnvaziv kansere progresyon
CIN 1	%90	%1
CIN 2	%40	%5
CIN 3	%33	>%12

Serviks prekanseröz lezyonlarının yönetiminin farklı modaliteleri aşağıdaki gibidir:

Düzenli tarama ve takip:

Düşük dereceli servikal displazi (LSIL, CIN1) genellikle tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelir, ancak dikkatli izleme ve takip testi gereklidir. Çok erken displaziler büyük olasılıkla geriler. Bu durumda, hasta gözetim altında tutulabilir ve düzenli olarak takip edilebilir. Çok azı yüksek dereceli displazilere ilerleyebilir. 2 yıl kalıcı CIN1 tedavi gerektirir.

Kriyoterapi:

Kriyoterapi, ektoservikal dokuyu dondurmak için azot oksit veya karbondioksit gibi sıkıştırılmış soğutucu gaz kullanarak kanser öncesi hücreleri yok eden nispeten basit ve güvenli bir prosedürdür. Anesteziye gerek yoktur. Prosedür, ektoservikal lezyonla doğrudan yüzey teması sağlayan gümüş veya bakır gibi oldukça iletken metalden yapılmış uç kullanan bir kriyoprob kullanır. Soğutucu gazın daha sonra akması sağlanır ve aşırı soğuk sıcaklıklar nedeniyle anormal servikal doku hasarına yol açar. Kriyonekroz, hücre içi suyun kristalleşmesi ile elde edilir. Kriyoterapinin dezavantajı, lezyonun histolojisini ve tutulum kapsamını doğrulayacak doku örneğinin bulunmamasıdır. Kriyoterapi, prob ile kapatılamayan büyük

lezyonların veya endoservikal kanalda bulunan lezyonların tedavisi için uygun değildir (247). Yapılan çalışmalarda CIN3 tedavisinin başarısı %77 ile %93 arasında değişmektedir (248).

LEEP:

LEEP cihazı, bir elektrocerrahi ünitesi tarafından çalıştırılır ve anormal servikal dokunun görünür yamalarını çıkarmak için bir neşter görevi gören yalıtılmış bir sapın ucunda bir tel halka elektrottan oluşur. Akım, aynı anda kesme ve pıhtılaşma etkisi elde etmek için ayarlanır. Kullanılan gücün, termal artefakt oluşturmada dokuyu eksize etmek için yeterli olması gerekir. Prosedür, lokal analjezi altında yapılabilir ve iyi kür oranları ile sonuçlanır. Servikal transformasyon bölgesi ve lezyon, çoğu durumda en az 8 mm olan ve lezyonun 4 ile 5 mm ötesine uzanan yeterli derinliğe kadar eksize edilir. Aynı oturuda tek geçiş işlemi veya çoklu geçiş işlemi olarak gerçekleştirilebilir. İşlem sırasında ve sonrasında hafif kramplar ve bazı günler devam edebilecek hafif kanama olabilir.

LEEP, en yaygın olarak yüksek dereceli servikal displazileri tedavi etmek için kullanılır. LEEP'in kriyoterapiye göre en büyük avantajı, etkilenen epitelyumu yok etmek yerine ortadan kaldırmasıdır. Böylece eksize edilen dokunun histolojik incelemesine izin verir (224). Yapılan çalışmalarda LEEP'in tedavi başarısı %91 ile %98 arasında değişmiştir (248).

Servikal Konizasyon:

Teşhis veya tedavi amaçlı kullanılabilen bu prosedür, serviksten koni şeklindeki bir doku parçasının çıkarılmasını içerir. Koninin tabanı ektoserviks (serviksin dış kısmı) tarafından oluşturulur ve endoservikal kanal koninin tepesini oluşturur.

Konizasyon genel anestezi altında yapılır ve birçok öncül ve çok erken kanserleri tamamen ortadan kaldırabilir. İşlemden sonra kramplar ve bir miktar kanamalar birkaç hafta devam edebilir. Nadir görülen bir komplikasyon servikal stenozdur. Yapılan çalışmalarda başarı oranı %90-94 olarak bildirilmektedir (248).

Lazer Ablasyon:

Transformasyon bölgesindeki anormal servikal dokuyu yok etmek için bir lazer ışını kullanılır, dokunun tahribatı maruz kalma süresiyle kontrol edilir. Genellikle lokal anestezi altında yapılır. Lazer ablasyonun tedavi başarısı %95-96 olarak bildirilmektedir (248).

CIN için alternatif cerrahi tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için 29 deneme ve 7 cerrahi teknik içeren Cochrane veri tabanı, tedavi başarısızlıkları veya operatif morbidite açısından CIN tedavisi için bariz üstün bir cerrahi teknik olmadığı sonucuna varmıştır. Kriyoterapi düşük dereceli hastalık için etkili bir tedavi gibi görülmekte, ancak yüksek dereceli hastalık için etkili bir tercih değildir. Bıçak konisi biyopsisi/konizasyon, invazyon veya glandüler hastalıktan şüpheleniliyorsa önemlidir (248).

Histerektomi:

CIN 3 sebepli ekziyon sonrasında tekrar eksizyona ihtiyaç duyulur ancak anatomik olarak mümkün olmazsa veya yüksek dereceli CIN tekrarlar/devam ederse ve invaziv kanser tamamen dışlanmamışsa endike olabilir. İşlemden önce kolposkopik değerlendirme yapmak gerekir. İnvaziv kanser şüphesi varlığında ya da kolposkopi ile lezyonun tamamının değerlendirilemediği durumlarda önce konizasyon yapmak gerekir.

1.8. HPV aşısı

Üç insan papilloma virüsü (HPV) aşısı klinik olarak geliştirilmiştir, ancak bunların tümü her yerde mevcut değildir:

- Quadrivalan aşı (Gardasil), HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedefler.
- 9 valanslı aşı (Gardasil 9), HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefler.
- İki değerli aşı (Cervarix), HPV tip 16 ve 18'i hedefler.

9 valanslı, dört değerlikli veya iki değerlikli HPV aşısı ile aşılama, kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonundan kaynaklanabilecek kanserlere karşı güvenli bir şekilde koruma sağlayarak kadın ve erkek alıcılara doğrudan bir fayda sağlar. HPV tip 16 ve 18, dünya çapındaki tüm serviks kanserlerinin yaklaşık yüzde 70'ine ve anal

kanserlerin yaklaşık yüzde 90'ına ve ayrıca orofaringeal kanser, vulvar ve vajina kanserinin önemli bir kısmına ve penis kanserine neden olur. Quadrivalent ve 9-valent aşı, yüzde 90'ı HPV tip 6 ve 11'in neden olduğu anogenital siğillere karşı da koruma sağlar. Sadece kadınları aşılamanın erkeklere sağladığı dolaylı fayda eksiktir ve erkekleri aşılama, sürü bağışıklığından ek popülasyon faydaları sağlar (249).

Türkiye Sağlık Bakanlığı aşı takvimine henüz girmemiştir (250).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) uyarınca, aşağıdaki yaş aralıklarında kadınlar ve erkekler için rutin HPV aşılmasını önerilir (251).

- HPV aşısı 11 ile 12 yaş arasında yapılmalıdır. 9 yaşından itibaren uygulanabilir.

- Daha önce aşı yaptırmamış veya aşı serisini tamamlamamış 13-26 yaş arası adolesanlar ve yetişkinler için telafi aşısı önerilir. HPV aşısı için en uygun zaman, bir bireyin cinsel ilişkiye girmesinden öncedir. Yakalama aşısı yaşlı yetişkinler için rutin olarak önerilmemektedir; ACIP, 26 yaşından büyük yetişkinleri aşılama kararının bireysel olarak verilmesi gerektiğini belirtiyor. Daha önce HPV'ye maruz kalma olasılığı düşük olan (Örneğin daha önce cinsel deneyimi olmayan) ancak gelecekte HPV'ye maruz kalma riski olan 27 ile 45 yaşları arasındaki daha önce aşılanmamış yetişkinler için (Örneğin; yeni cinsel partner) HPV aşılmasını önerilir. Ayrıca 26 yaşından büyük olsalar bile HPV'ye mesleki olarak maruz kalma riski altında olabilecek sağlık çalışanları için HPV aşısı yapılmasını önerilir.

15 yaşından küçükken herhangi bir HPV aşı serisine başlayan bireyler için, üç dozluk bir aşı dizisi yerine iki dozlu bir aşı dizisi uygulanması önerilir. Bu tür hastalarda iki doz, en az altı ay arayla uygulanır. 15 yaş ve üzerinde herhangi bir HPV aşısı serisine başlayan bireyler için HPV aşısı, 0.-1.-6. ayda olmak üzere üç doz halinde uygulanır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ayrıca üç dozluk bir dizi almalıdır. Bu öneriler aynı zamanda ACIP'inkilerle de tutarlıdır (249).

Hamilelik sırasında HPV aşılamasından tipik olarak güvenlik konusundaki sınırlı bilgi nedeniyle önlenir; ancak, bu ortamda kasıtsız kullanımdan elde edilen veriler giderek daha fazla kullanılabilir ve güven verici hale gelmektedir (249).

9 valanslı, dört değerlikli ve iki değerlikli aşılarla aşılamadan sonra, kadınlarda %93 ile %100 ve erkeklerde %99 ile %100 serokonversiyon oranları ile

mükemmel antikor yanıtları bildirilmiştir. Ortaya çıkan titreler genellikle daha gençlerde yaşlı bireylere göre daha yüksektir (252). Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü denemeler, dört değerlikli, 9 valanslı ve iki değerli HPV aşılarının, aşı tiplerine bağlı gelişen ve sürekli servikal HPV enfeksiyonuna ve servikal intraepitelyal neoplazinin gelişmesine karşı etkinliğini göstermiştir. Quadrivalent ve 9-valent HPV aşıları, aşı tipine bağlı vajinal ve vulvar intraepitelyal neoplaziye karşı da yüksek etkinlik göstermiştir. HPV 6 ve HPV 11 ile ilişkili genital siğillere karşı etkinlik göstermişlerdir. MSM'de anal intraepitelyal neoplazide azalma, kadınlarda anal HPV enfeksiyonu ve kadınlarda oral HPV enfeksiyonu da deneylerde gösterilmiştir (253). Hem ruhsat denemelerinden hem de ruhsat sonrası güvenlik gözetim sistemlerinden elde edilen veriler, aşının güvenli olduğunu ve hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarından ayrı olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. Aşılamaya sonrası senkop olayları, HPV aşılmasına özgü görünme de potansiyel bir ciddi yan etki olarak ortaya çıkmıştır. HPV enfeksiyonu da deneylerde gösterilmiştir (254).

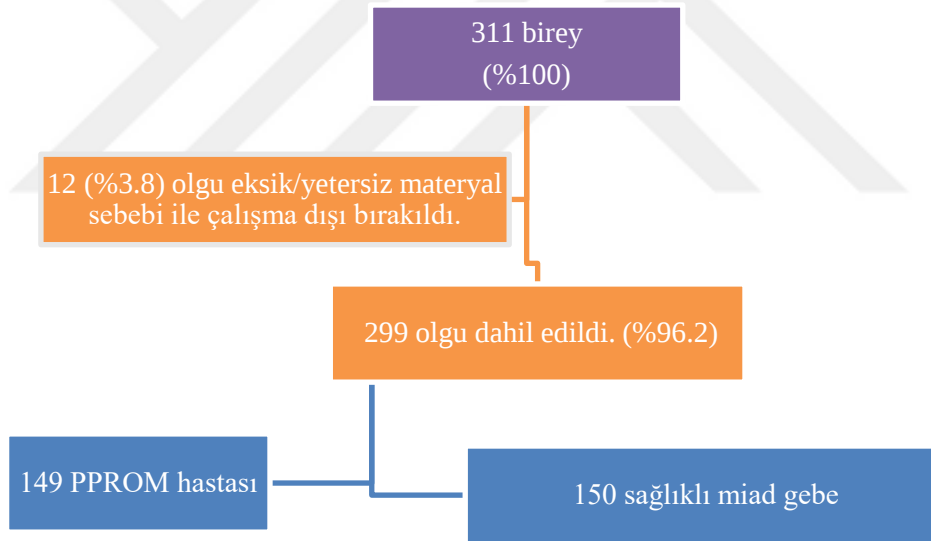
Klinisyenler, HPV aşılmasının HPV enfeksiyonunu, genital siğilleri veya halihazırda mevcut olan anogenital intraepitelyal neoplaziyi temizlemede etkili olmadığını bildirmişlerdir. HPV aşılamaya durumu, serviks tarama önerilerini etkilemez (255,256).

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde; HPV enfeksiyonunun erken doğum ve PPRM için değiştirilebilir bir faktörü olarak değerlendirilebileceği kanısı ortaya çıkmaktadır. Potansiyel olarak HPV enfeksiyonuna atfedilebilecek erken doğum sayısının, tüm erken doğumların nispeten küçük bir oranı olabilirken; basit ve uygun maliyetli bir aşı stratejisi ve tarama, erken doğum oranının azaltılmasına katkıda bulunabilir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1 Çalışma Popülasyonu

Haziran 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, preterm prematür membran rüptürü tanısı ile perinatoloji servisinde takip edilen 158 tekiz gebe ve doğum amacıyla yatırılan sağlıklı miad 153 tekiz gebe kontrol grubunu oluşturmak üzere toplamda 311 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen 311 hastadan %3.8'i (n: 12) smear raporlarında yetersiz materyal olması sebebi ile çalışma dışı bırakıldı. Servikal sitolojisi yeterli olan 150 sağlıklı gebe ile 149 PPRM tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 5). Tüm hastalardan hastaneye yatış esnasında sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.



Şekil 5: Çalışma akış diyagramı

Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı ve çalışmaya başlanmadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'nun 03.06.2020 tarih ve 97 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden bilgilendirildi. Ayrıntılı onam formu okundu ve imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya dahil

edilmedi. Bilgiler hastane verilerinden, hasta dosyalarından ve hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş, gravida, parite, gebelik haftası ve vital bulguları (arteryel tansiyon, ateş, nabız) kaydedildi. Servikal açıklık ve efasmanın değerlendirilmesinin ardından kuru spekulum muayenesi ile amniyon mayii gelişi teyit edildi. Uterin aktivite ve fetal kalp atımı en az 20 dakika süresinde elektrotokokardiyografi ile değerlendirildi. Gebelik haftasının tayini son adet tarihine göre yapıldı. Son adet tarihine (SAT) göre gebelik haftası 37 ve üzerinde olan hastalar term gebelik, 24-34 hafta arasında olanlar preterm gebelik olarak sınıflandırılmıştır.

Preterm prematür membran rüptürü grubuna (Grup 1); kuru spekulum muayenesi ile amniyon sıvısının gelişi gözlenen tekiz gebelikler dahil edildi. Miad kontrol grubuna (Grup 2) ise; obstetrik muayenesi yapıldıktan sonra normal spontan vajinal doğum veya sezeryan ile doğum amacıyla doğumhaneye yatışı yapılan gebeler dahil edildi. Miad hasta grubuna ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebeler dahil edildi. Miad hastalardan oluşan kontrol grubuna hastalar, yaşa göre tabakalandırma yapılmadan başvuru sırasına göre ardışık olarak dahil edildi. Miad hastalar, obstetrik endikasyonlar dahilinde normal spontan vajinal doğum veya sezaryen doğum ile sonlandırıldı. PPRM hastalar ise perinatoloji servisinde takip ve tedaviye alındı. Obstetrik veya fetal endikasyonlar ile doğum kararları ile sonlandırılarak çalışma tamamlanmıştır.

Aktif amniyon mayii gelişi izlenen veya Fern ve Nitrazin testi pozitif olan PPRM grubuna; ateş, beyaz küre ve C- reaktif protein (CRP) takibi konularak profilaktik antibiyotik başlandı. Tüm PPRM grubunda aynı olacak şekilde Azitromisin 1x1gr (tek doz) ve Ampisillin 4x1 gr (10 gün) olacak şekilde antibiyoterapi rejimi düzenlendi. Tüm vakalardan yatış rutin tetkikleri olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, seroloji, CRP, idrar kültürü, vajen-serviks kültürü, Mycoplasma hominis ve Ureoplasma urealyticum kültürleri alındı. Sıvı bazlı sitoloji (Pap smear) ve sıvı bazlı sitolojiden elde edilen HPV DNA analizi son 6 ay içerisinde hastane kayıt sisteminde mevcut değil ise yatış sırasında örnek alındı. Son 6 ay içerisinde hastane veri sisteminde örnek sonucu bulunan hastaların sonuçları retrospektif olarak çalışma verilerine dahil edildi. Smear örneği sıvı bazlı sitoloji tekniği ile alınmış olup; HPV

DNA, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği ile HPV nükleik asitlerinin doğrudan saptanması ile çalışılmıştır. Servikal sitoloji pozitifliğine, intraepitelyal lezyon negatifliği haricindeki smear anormallikleri olan olgular dahil edilmiştir. İltihabi değişiklikler servikal sitoloji pozitifliği olarak değerlendirilmemiştir.

3.2 Çalışmadan dışlama ölçütleri

Diabetes mellitus hikayesi olan veya gebelik takibinde tanı alan gestasyonel diyabet gelişen, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, preeklampsi ve eklampsi tanısı alan, plasenta previa, dekolman plasenta gelişen, birden fazla fetüs izlenen, polihidroamniyoz izlenen, laboratuvar testlerinde şiddetli anemi görülen ($Hb < 10.5$ g/dL), akut ateşli hastalığı olan, ölü fetüs, fetüste ağır intrauterin gelişme geriliği ve fetüste yaşamla bağdaşmayan anamolisi olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. PPRM grubuna dahil edilen 1 hasta takipleri sırasında inutero-ex olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Smear sonucu verilerinde eksiklik olan ve yetersiz materyal sonucu olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 İstatistiksel İnceleme

Sürekli değişkenler; ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan değer kullanılarak ve tek yönlü varyans analizi yapılarak sunuldu. Kategorik değişkenler, sayısal ve yüzdesel olarak ifade edildi. Normal dağılımı olmayan devamlı değişkenlerden oluşan iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi, normal dağılımlı iki grubun karşılaştırmasında Student T Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-Square veya Fisher testleri ile karşılaştırıldı. Preterm prematür membran rüptürü ve doğum haftası üzerine etkili bağımsız belirleyicisi değişkenlerin saptanmasında ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm olgularda $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler 'Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD)' programı kullanılarak işlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda PPRom tanısı alan 149 gebenin ortalama yaşı 30.08 ± 6.08 yıl, 150 hastanın dahil edildiği sağlıklı miad gebelerde ise ortalama yaş 27.83 ± 5.96 yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p: 0.001). Her iki grubun ortalama gravida ve parite sayıları, gebelik haftaları, yatış sırasında ölçülen amniyon sıvı miktarı ve periferik kan lökosit sayımı tablo 6'da gösterilmiştir. PPRom grubunda ortalama gravida 2.57 ± 1.67 iken Miad kontrol grubunda 2.32 ± 1.32 olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p: 0.146). PPRom grubunda ortalama parite sayısı 0.94 ± 1.02 iken Miad kontrol grubunda 0.95 ± 0.93 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0.948). PPRom grubunda ortalama gebelik haftası 29.57 ± 3.24 hafta iken Miad kontrol grubunda 38.36 ± 1.30 haftaydı (p: <0.001).

Tablo 6: Maternal Yaş, Gravida, Parite ve Gebelik Haftasının gruplara göre ortalama değerleri ve standart sapmaları ve bunların karşılaştırılmaları

	PPROM (+) (n: 149)	PPROM (-) (n: 150)	P değeri
Yaş (yıl)	30.08 ± 6.08	27.83 ± 5.96	0.001*
Gravida (n)	2.57 ± 1.67	2.32 ± 1.32	0.146
Parite (n)	0.94 ± 1.02	0.95 ± 0.93	0.948
Gebelik Haftası (hafta)	29.57 ± 3.24	38.36 ± 1.30	<0.001*

* istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

Doğum şekilleri incelendiğinde PPRom hastalarının %60.7'sinde (n: 102) doğum sezeryan ile gerçekleşmiş olup, %35.4'ünde (n: 46) normal spontan vajinal doğum gerçekleşmiştir. Sağlıklı miad gebelerin %64.6'sında (n: 84) normal spontan vajinal doğum %39.3'ünde (n: 66) sezeryan ile doğum gerçekleşmiştir. PPRom tanısı alan hastalarda sezeryan doğum oranları, sağlıklı miad gebelere göre istatistiksel olarak daha yüksek izlenmiştir (p: <0.001) (Tablo: 7).

Tablo 7: Sezeryan ile doğum ve normal spontan vajinal doğumun gruplara göre dağılımları ve karşılaştırılması

	PPROM (+) (n: 149)	PPROM (-) (n: 150)	P değeri
NSVD, n (%)	46 (35.4)	84 (64.6)	<0.001*
CS, n (%)	102 (60.7)	66 (39.3)	

* istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

NSVD: Normal spontan vajinal doğum, CS: Sezeryan

Servikal kültür örneklerinden *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma urealyticum*, serviks-vajen kültürü, sıvı bazlı sitoloji ve HPV DNA ile ilgili veriler tablo 8’de verilmiştir. PPRom tanısı alan gebelerin %19’unda (n: 4) *Mycoplasma hominis* üremesi olurken, sağlıklı miad gebelerin %81’inde (n: 17) üreme görüldü. *Mycoplasma hominis* üremesi sağlıklı miad gebe grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha sık izlenmiştir (p: 0.004). *Ureoplasma urealyticum* pozitifliği PPRom grubunda %61.1 (n: 35) sıklıkla izlenirken, sağlıklı miad gebelerde %38.9 (n: 55) sıklıkla görülmüştür ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.014). PPRom grubundaki hastaların %45.5’inde (n: 15) serviks-vajen kültüründe üreme görülmüş olup sağlıklı miad gebelerde ise bu oran %54.5’dir (n: 18). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p: 0.608). PPRom tanısı alan hastaların %79.3’ünde (n: 23), sağlıklı miad gebelerin ise %20.7’sinde (n: 6) HPV DNA pozitif saptanmış olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.002). PPRom hastaların %58.3’ünde (n: 12), sağlıklı gebelerin ise %41.7’sinde (n: 10) anormal sıvı bazlı sitoloji sonucu izlendi fakat farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p: 0.376).

Tablo 8: Mycoplasma hominis, Ureoplasma urealyticum, Serviks-Vajen Kültürü, HPV DNA ve Sıvı Bazlı Sitolojinin gruplara göre dağılımları ve istatistiksel anlamda farklılıklar

	PPROM (+) (n: 149)	PPROM (-) (n: 150)	P değeri
Mycoplasma hominis, n (%)	4 (19.0)	17 (81.0)	0.004*
Ureoplasma urealyticum, n (%)	35 (61.1)	55 (38.9)	0.014*
Serviks–Vajen Kültürü, n (%)	15 (45.5)	18 (54.5)	0.608
HPV DNA, n (%)	23 (79.3)	6 (20.7)	0.002*
Sıvı Bazlı Sitoloji, n (%)	12 (58.3)	10 (41.7)	0.376

* istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

Serviks-vajen kültürü üreme sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, PPRM grubunda 5 hastada Candida albicans, 3 hastada Enterococcus faecalis, 1 hastada Escherichia coli, 1 hastada Pseudomonas aeruginosa, 1 hastada Klebsiella pneumoniae, 1 hastada Staphylococcus aureus ve 1 hastada Proteus mirabilis üremesi olmuştur. Miad kontrol grubunda ise 16 hastada Candida albicans, 1 hastada Enterococcus faecalis ve 1 hastada Staphylococcus epidermidis üremesi olmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Serviks -Vajen Kültürü sonuçlarının gruplara göre dağılımları

	PPROM (+) (n)	PPROM (-) (n)
Candida albicans, n (%)	5 (38.4)	16 (88.8)
Enterococcus faecalis, n (%)	3 (23.0)	1 (5.5)
Escherichia coli, n (%)	1 (7.7)	0 (0)
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	1 (7.7)	0 (0)
Klebsiella pneumoniae, n (%)	1 (7.7)	0 (0)
Staphylococcus aureus, n (%)	1 (7.7)	0 (0)
Proteus mirabilis, n (%)	1 (7.7)	0 (0)
Staphylococcus epidermidis, n (%)	0 (0)	1 (5.5)

Sıvı bazlı sitoloji raporları kıyaslanmış olup; malignite saptanmayan, ASCUS (önemi belirlenemeyen atipik hücreler) ve LSIL (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) olarak kategorize edilmiştir. PPRom hastalarının %91.9'unda (n: 136), sağlıklı gebe grubunun %93.3'ünde (n: 140) malignite saptanmamıştır. PPRom hastalarının %14.7'si (n: 22), sağlıklı gebelerin ise %17.3'ünde (n: 26) iltihabi hücre değişikliği kaydedilmiştir. PPRom hastalarının %6'sında (n: 9), sağlıklı gebe grubunun ise %4.6'sında (n: 7) ASCUS saptanmıştır. LSIL ise hem PPRom grubunda hem de miad kontrol grubunda %2 oranında izlenmiştir. Servikal sitolojik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0.863) (Tablo 10).

Tablo 10: Servikal Sitoloji sonuçlarının gruplar arası dağılımı ve istatistiksel anlamda farklılıkları

	PPROM (+) (n:149)	PPROM (-) (n:150)	P değeri
Malignite saptanmayan, n (%)	136 (91.9)	140 (93.3)	0.863
ASCUS, n (%)	9 (6.0)	7 (4.6)	
LSIL, n (%)	3 (2.0)	3 (2.0)	

* istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

HPV DNA; Polimeraz Zincir Reaksiyonu tekniği kullanılarak HPV nükleik asitlerinin doğrudan saptanması ile çalışılmıştır ve HPV 16, HPV 18 ve HPV diğer türleri olmak üzere kategorize edilerek değerlendirilmiştir (Tablo 11). PPRom tanısı alan hasta grubunda %79.3 (n: 23) HPV pozitifliği saptanmış olup, sağlıklı miad gebelerde %20.7 (n: 6) oranında saptanmıştır (Tablo 8). PPRom tanısı alan hastalarda, sağlıklı miad gebelere göre HPV pozitifliği istatistiksel olarak daha sık izlenmiştir (p: 0.001). PPRom hastaları HPV tiplerine göre değerlendirildiğinde ise; %2.6 oranında HPV 16, %1.3 oranında HPV 18 ve %8 oranında HPV diğer pozitifliği olduğu görülmüştür. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.027).

Tablo 11: HPV tiplerinin gruplar arası dağılımı ve istatistiksel anlamda farklılıkları

	PPROM (+) (n:149)	PPROM (-) (n:150)	P değeri
HPV 16, n (%)	8 (2.6)	5 (3.3)	0.027*
HPV 18, n (%)	2 (1.3)	0 (0)	
HPV diğer, n (%)	13 (8.0)	1 (0.6)	

*istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin HPV pozitifliği ile yaş, gravida ve parite ilişkisi tablo 12' de gösterilmiştir. HPV pozitif saptanan hastaların ortalama yaşı 33.75 ± 5.62 , HPV negatif olan hastalarda ortalama yaş 28.43 ± 5.94 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0.001). HPV pozitif hastaların ortalama gravida sayısı 2.86 ± 1.84 , HPV negatif olan grubun ise 2.40 ± 1.46 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.118). HPV pozitif grupta ortalama parite sayısı 1.24 ± 1.05 , HPV negatif grupta 0.91 ± 0.96 olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p: 0.091).

Tablo 12: HPV pozitifliği ve negatifliğinin yaş, gravida ve parite arasındaki ilişkisi ve istatistiksel anlamda farklılıkları

	HPV (+) (n:29)	HPV (-) (n:270)	P değeri
Yaş (yıl)	33.75 ± 5.62	28.43 ± 5.94	<0.001*
Gravida (n)	2.86 ± 1.84	2.40 ± 1.46	0.118
Parite (n)	1.24 ± 1.05	0.91 ± 0.96	0.091

* istatistiksel olarak anlamlı

PPROM tanısı alan hastaların HPV ile diğer patojenlerle ilişkisi incelendiğinde HPV pozitif saptanan hastaların %20'sinde (n: 7) Ureaplasma urealyticum, 0 hastada Mycoplasma hominis, %13.3'ünde (n: 2) vajen serviks kültüründe üreme izlenmiştir. PPRM hasta grubunda HPV sonuçları ile diğer patojen görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (p: 0.405, 0.384, 0.803, sırası ile).

Tablo 13: PPRom tanısı alan hastalarda HPV pozitifliğinin diğer patojenler ile ilişkisini gösteren tablo

	HPV (-) (n:125)	HPV (+) (n: 23)	P değeri
Ureaplasma urealyticum, n (%)	28 (80)	7 (20)	0.405
Mycoplasma hominis, n (%)	4 (100)	0 (0)	0.384
Vajen serviks kültüründe üreme, n (%)	13 (86.7)	2 (13.3)	0.803

PPROM hasta grubunda HPV pozitif saptanan vakaların doğum haftası ortalama 31.13 ± 3.07 ; HPV negatif olanlarda ise 30.62 ± 3.19 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: <0.001$). HPV pozitifliği ve negatifliğinin PPRom hastaların yatış ve doğum haftaları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği tablo 14'e göre; PPRom hastalarında HPV pozitifliği varlığında ortalama hastaneye yatış haftası 29.48 ± 3.34 , ortalama doğum haftası 30.62 ± 3.19 olarak bulundu. HPV negatif hastalarda ise ortalama hastaneye yatış haftası 29.59 ± 3.23 , ortalama doğum haftası 31.13 ± 3.07 olduğu görülmüştür. Buna göre; HPV pozitifliği olan hastalarda daha erken haftalarda doğum gerçekleşmiştir ($p: <0.001$). Ancak hastaların hastaneye yatış haftaları arasında fark izlenmemiştir ($p: 0.878$).

Tablo 14: HPV pozitifliğinin ortalama gebelik haftası ve doğum haftası ve istatistiksel olarak anlamlılıkları

		PPROM (+)	PPROM (-)	P değeri
HPV (+) (n:29)	Yatış Haftası (hafta)	29.48 ± 3.34	38.17 ± 0.98	0.878
	Doğum Haftası (hafta)	30.62 ± 3.19	38.17 ± 0.98	$<0.001^*$
HPV (-) (n:270)	Yatış Haftası (hafta)	29.59 ± 3.23	38.37 ± 1.31	0.878
	Doğum Haftası (hafta)	31.13 ± 3.07	38.28 ± 1.28	$<0.001^*$

*istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p: 0.05$ kabul edilmiştir.

PPROM tanısı alan hastalarda, HPV sonuçlarına göre doğum şekli kıyaslandığında; HPV pozitifliği saptanan gebelerde %17.6 (n: 18) oranında CS, %10.9 (n: 5) oranında NSVD ile doğum gerçekleştiği izlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p: 0.292) (Tablo 15).

Tablo 15: PPROM hasta grubunda HPV pozitif veya negatifliğine göre normal spontan vajinal doğum ile sezeryan doğum arasındaki ilişki ve istatistiksel olarak farklılıkları

	NSVD (n: 46)	CS (n: 102)	P değeri
HPV+, n (%)	5 (10.9)	18 (17.6)	0.292
HPV-, n (%)	41 (89.1)	84 (82.4)	

*istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

Miad sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda HPV pozitif ve negatif hastalarda, CS oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (%94.1' e karşın %98.4; p: 0.169).

Tablo 16: Miad hasta kontrol grubunda HPV pozitif veya negatifliğine göre normal spontan vajinal doğum ile sezeryan doğum arasındaki ilişki ve istatistiksel olarak farklılıkları

	NSVD (n: 84)	CS (n: 66)	P değeri
HPV+, n (%)	5 (5.9)	1 (1.5)	0.169
HPV-, n (%)	79 (94.1)	65 (98.4)	

*istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p: 0.05 kabul edilmiştir.

PPROM için bağımsız öngördürücü değişkenleri belirlemek için yaş, HPV DNA serolojisi ve Ureoplasma urealyticum kültüründe üreme kullanılarak oluşturulan modellemeye; HPV pozitifliği, PPRom gelişimi için öngördürücü değişkendir (OR: 4.64).

Tablo 17: PPRom gelişimini belirleyen bağımsız öngördürücü değişkenler: Lojistik regresyon (binary) analizi

	P değeri	Odds ratio (OR)	Odds ratio için %95 Güven Aralıkları
Yaş	0,088	1,041	0,994 – 1,090
HPV DNA	0,008	4,640	1,494 – 14,405
Ureoplasma urealyticum	0,072	1,743	0,952 – 3,189

Nagelkerke R square: 0.398

Enter metodu ile modelleme yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Preterm eylem ve doğum, gelişen tıp teknolojilerine rağmen obstetride halen güncelliğini korumakta ve neonatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir. Günümüz obstetrik yaklaşımının gelişmesi ve diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma olmasına rağmen; PPRM insidansında ciddi bir azalma görülmemektedir. Halen hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biri olarak görülmekte ve bu riski azaltmak amacıyla araştırmalar devam etmektedir.

Miad gebeliklerde hücre ölümü, kollajenaz gibi katabolik enzimlerin aktivasyonu ve mekanik güçlerin etkisi ile fetal zarların açılması gerçekleşmektedir (5,6). Ancak PPRM'da bu mekanizmanın, membranlardaki inflamasyon ve enfeksiyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Son çalışmalarda özellikle plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun neden olduğu koryoamniyonitin histolojik olarak etiyolojide rol oynadığı gösterilmiştir (7). Her ne kadar multifaktöriyel ve kompleks yollar sonucu gerçekleşse de PPRM'un en sık sebebi erken gebelik haftalarındaki maternal alt genital yol enfeksiyonlarıdır (3).

Fetal membranlar, fetüsün büyümesi sırasında gebeliğin bütünlüğünün korunmasını ve fetüsün dış dünya ile arasında bir bariyer görevi görerek onun korumasını sağlamaktadır. Bu bütünlük; bozulmuş immünite, mikrobiyal invazyon veya inflamasyon ile bozulduğunda kollajenolizise sebep olmakta ve mekanik membran bütünlüğünün bozulması kaçınılmaz olmaktadır (36). Bu sebeple; PPRM, fetal membranlar hastalığı olarak da tanımlanabilmektedir. Bununla birlikte inflamasyonun PPRM'un bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır. Histolojik ve mikrobiyolojik bulgular, fokal enfeksiyon ve inflamasyonun PPRM patogeneğinde birincil ve/veya ikincil bir rol oynamaktadır (39).

PPRM ile etkilenmiş gebelerin doğru tanısı ve yönetimi, maruziyete bağlı spesifik patofizyolojik yolları ve özellikle de tahmin edilebilecek risk faktörlerinin kapsamlı bir şekilde araştırılmasını gerektirmektedir. Preterm doğum ve PPRM patogeneğinde viral enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. Buna rağmen HPV, kontrollerden alınan plasentalara göre spontan erken doğumlardan kaynaklanan

plasentalarda daha sık rastlanmış ve membranların erken yırtılması ile korelasyon göstermiştir. HPV virüsünün trofoblast üzerinde iki farklı patolojik duruma yol açabilen bir birleşimi olduğunu göstermektedir. Birincisi suboptimal trofoblast implantasyonuna, plasental hipoksiye ve ardından fetal büyüme kısıtlamasına neden olan apoptoz ve bozulmuş hücre adezyonu ve preeklampsi; ikincisi ise HPV trofoblast enfeksiyonunun immün duyarlılaşmaya ve ardından bakteriyel enfeksiyona yol açması ve bunun sonucunda preterm doğumla ilişkili abartılı inflamatuvar immün yanıtı neden olmasıdır (147). Fetal membranlarda HPV enfeksiyonu sırasında oksidatif stres oluşumu; bu oksidatif reaksiyona bağlı nötrofillerden ve makrofajlardan reaktif oksijen radikallerinin salınmasına bağlı olarak inflamatuvar bir yanıt oluşur. Bu artan oksidatif stres ve DNA hasarı ile bağlantılı olarak apoptosis ve artan litik enzimler sonucunda da fetal membranlarda yırtılma kaçınılmaz olmaktadır. Ayrıca HPV'nin neden olduğu trofoblast enfeksiyonunun, immün duyarlılığın artmasına ve daha sonra bu bakterilerin varlığına karşı abartılı bir immün cevaba yol açabileceği ve buna bağlı da erken doğuma neden olabilecek inflamatuvar bir süreç yarattığı da öne sürölmektedir (214).

Çalışmamızda fetal membranları bir model olarak kullanarak, PPRÖM için altta yatan inflamasyon ve oksijen radikali oluşum mekanizmalarından yola çıkılarak; fetal membranlarda inflamasyona neden olan uterin serviks HPV enfeksiyonu ile PPRÖM arasında ilişki olabileceği düşünölmektedir. Tarama programları ile öngörölebilir ve değiştirilebilir bir PPRÖM risk faktörü olarak maternal HPV ve servikal sitoloji sonuçları ile PPRÖM ilişkisi araştırılmak üzere, hastanemize başvuran 149 PPRÖM olan gebe ile sağlıklı term 150 gebe araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen PPRÖM olan gebelerde HPV pozitifliği; PPRÖM gelişmesi için yüksek anlamlı olarak bulunmuştur. Aynı hasta grubunda *Ureoplasma urealyticum* pozitifliği ve maternal yaşın ileri olması da PPRÖM gelişmesi açısından anlamlıdır. HPV pozitifliğinin doğum şekli üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmazken; PPRÖM sezaryen ile doğum için anlamlı bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Maternal yaşın ileri olması da HPV enfeksiyonu açısından anlamlıdır. Aynı zamanda PPRÖM'un artan sezaryen oranı ile ilişkili olduğu görölmüştür. Ancak HPV pozitifliği; sezaryen ile doğum için anlamlı bir faktör olarak görölmemiştir. HPV pozitifliğinin artmış PPRÖM ile olan ilişkisi nedeniyle sezaryen ile doğum açısından dolaylı olarak

etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Ne kadar erken haftalarda doğum gerçekleşirse; maternal/neonatal morbidite ve mortalite de doğru orantılı şekilde artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, HPV pozitifliğinin morbidite ve mortalite oranlarını doğrudan etkileyebileceğini söylemek yanlış olmayacaktır.

Ambühl ve ark. dünya çapında yaptıkları 42 çalışmada, HPV enfeksiyonu prevalansı ve bunun spontan abortus ve preterm eylemle olan ilişkisini bildirmiştir. Uterin serviks (%17.5), plasenta (%8.3), amniyotik sıvı (%5.7) ve umbilikal kord kanı (%10.9) dahil olmak üzere; normal gebeliklerin farklı doku türlerinde HPV enfeksiyonunun genel prevalansını incelemişlerdir. Bu sonuçlar farklı etnik gruplar arasında farklılık göstermiş ve Amerika (%29.6) ve Latin Amerika (%35.5)'daki raporlarda daha yaygın olduğu görülmüştür. Bunun yanında, Asya (Kore, Çin ve Japonya %16.4) ve Avrupa (İspanya, Fransa, İtalya, Almanya, Belçika, Hollanda, Finlandiya, İsviçre, Avusturya, Macaristan, Yunanistan, Türkiye, Polonya ve Litvanya %11) popülasyonları önemli ölçüde daha düşük bir yaygınlığa sahipti (208). Bu çalışmada ilgi çekici olan, servikal HPV enfeksiyonu ile preterm doğum ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmaların çoğu, bu virüs enfeksiyonunun yüksek prevalansa sahip ülkelerde yapılmış olmasıydı. Bu nedenle halen HPV enfeksiyonu ile preterm eylem ve komplikasyonları ile ilgili çelişki devam etmektedir (208). Çalışmamızı yaptığımız popülasyon düşük prevalansa sahip olarak kategorize edilmiş olsa bile, HPV'nin anlamlı yüksek olarak görülmesi; bu konudaki araştırmaların devamlılığı açısından değerlidir ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Huang ve ark. 5'i Amerikada'da (yüksek prevalans) ve 3'ü Asya'da (düşük prevalans) yürütülen 8 çalışmanın dahil olduğu, HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir meta-analiz yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, HPV enfeksiyonunun erken doğum için yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (OR 2.12; 95% CI 1.51-2.98). Bu gözlem, teşhis yöntemlerine (HPV DNA durumuna göre (OR 2.55; 95% CI 1.84.-3.53) ve anormal servikal sitolojiye göre (OR 1.81; 95% CI 1.19-2.77) tabakalandırıldığında istatistiksel olarak önemli kalmıştır (211). Caballero ve ark. nın çalışmasında, HPV enfeksiyonu ile erken doğum arasında gözlenen ilişkinin, 2014 çalışmasının sonuçlarıyla tutarlı olan spontan PPRM'a bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, bizim çalışmamızda da anlamlı olarak değerlendirdiğimiz maternal

HPV enfeksiyonunun, PPRM dahil olmak üzere preterm doğum ve membranların ayrılması ve yırtılmasına neden olabileceğini öne sürerek, önceki çalışmaları da genişletmektedir. (215)

Slatter ve ark. HPV plasenta enfeksiyonu için pozitif kanıtı olan kadınların %33'ünde HPV pozitif bir servikal smear olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki sonuçlarla da uyumlu olarak gebe kadınlarda servikal Pap smear taramasının önemini vurgulayan sonuçlar yayınlamışlardır (209). Yine Hong ve ark. doğumdan önceki bir yıl içinde yapılan anormal pap taramasının erken doğum için genel bir artmış riskle ilişkili olmadığını ancak yine de kendiliğinden erken doğum için düzeltilmiş bir risk artışı gösterebilmişlerdir (OR 1.8; 95% CI 1.1-2.9) (210). Ancak bu çalışmalar obstetrik sonuçlarda, pap smear'de HPV enfeksiyonu belirtilerini incelemek için tasarlanmamıştı. Yine de HPV ile PPRM arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtmektedirler.

HPV aşısının tanıtılması ve son on yıl boyunca çeşitli aşılama kılavuzlarına dahil edilmesiyle, HPV enfeksiyonunun neden olduğu genital siğil ve servikal malignitenin önlenmesinin yanı sıra ek faydalarına olan ilgi de artmıştır. Preterm doğuma ek olarak, HPV enfeksiyonu ile intrauterin gelişme geriliği ve preeklamps gibi diğer obstetrik komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar da vardır ve obstetrik kötü sonuçların; HPV'ye karşı primer koruma ve tarama sağlanarak öngörülebilir ve engellenebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Yakın tarihli geniş bir popülasyonun dahil edildiği bir çalışmada, daha önce HPV için aşılanmış kadınlar için erken doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür (207). Lawton ve ark. HPV aşılmasının obstetrik komplikasyon olasılığına etkisini incelemek için tasarlanmış retrospektif büyük ölçekli popülasyon tabanlı bir çalışmada anlamlı bir azalış kanıtlamışlardır (OR 0.87; 95% CI 0.78-0.96) ve bu azalma doz bağımlı olarak gösterilmiştir (207). Bu çalışma; araştırmamızda öngördüğümüz servikal inflamasyonu engellemek amacıyla HPV enfeksiyonuna karşı primer koruma sağlanmasının, PPRM'u anlamlı şekilde azaltacağını göstermektedir. Maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önlenmesi amacıyla yapılan obstetrik gelişmelerle beraber desteklendiğinde; günümüzde yaygınlaşan HPV aşısının gebelik öncesinde uygulanması ile PPRM insidansında azalma olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Tüm çalışmalar doğrultusunda; HPV enfeksiyonu kaynaklı PPRM'dan etkilenen gebe ve yenidoğanların öngörülebilmesi ve engellenebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilen HPV için primer koruma sağlanmasıyla, bu komplikasyonların engellenebileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, HPV pozitifliği ile PPRM arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hatta HPV pozitifliğinin daha erken haftalarda hastaneye yatış ve daha erken haftalarda doğuma neden olduğu görülmektedir. Bu demek oluyor ki; daha fazla neonatal ve maternal morbidite ve mortalitenin öngörülmesinde engelleyici bir faktör olarak HPV enfeksiyonun önüne geçilmesi anlamlı olacaktır. Bu enfeksiyonla olan savaşta; primer korumanın kılavuzlarda önerilen HPV aşısı ile sağlanabileceği ve sonrasında da smear ve HPV DNA ile taramaya devam edilebileceği düşünülmektedir. Henüz Sağlık Bakanlığı aşı takvimine girmiş olmasada, ülkemizde HPV aşısı ve uygun aralıklarla HPV taraması ile en iyi korunmanın sağlanabileceği belirtilmiştir. Prenatal kontrollerde, bu kontroller kaçırıldıysa, gebelik takibi sırasında smear ve HPV testi taraması ile erken haftalarda öngörülebilir risklerin ortaya konulabilmesi ve önlemlerin alınması sağlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, PPRM hasta grubunda HPV pozitifliğinin anlamlı yüksek olarak bulunması, HPV pozitifliği saptanan hastaların daha erken gebelik haftalarında hastaneye yatış ve doğumun gerçekleşmesi; HPV enfeksiyonun önlenabilir ve taranabilir bir faktör olarak değerlendirilmesinin ve hatta gebelik öncesinde primer koruma sağlanarak PPRM oranlarının azaltılarak maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Roberts WE, Morrison JC, Cherly H, Wiser WL: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 76:85S- 89S. 1990.
2. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1993;168: 1223-30.
3. Michael Tchirikov, Natalia Schlabritz-Loutsevitch, James Maher, Jörg Buchmann, Yuri Naberezhnev, Andreas S. Winarno and Gregor Seliger Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2017; aop.
4. Creasy RK, Merkatz IR: Prevention of preterm birth: Clinical opinion *obstet gynecol* 76:2S-4S, 1990.
5. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar;178(3):562-7.
6. Ramkumar Menon, MS, PhD and Lauren S. Richardson, BS. Preterm Prelabor Rupture of the Membranes: A Disease of the Fetal Membranes. *Semin Perinatol.* 2017 November; 41(7): 409–419. doi:10.1053/j.semperi. 2017.07.012
7. Mosbah A, Barakat R, Nabil Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2017;0(0):1–6
8. Cho G, Min K-J, Hong H-R, Kim S, Hong J-H, Lee J-K, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2013;13(1):173
9. Kwon J-Y, Romero R, Mor G, New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(5):387–90.)

10. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: Follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:882–887
11. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, Menard MK, et al. and the NICHD-MFMU Network: The preterm prediction study: Prediction of preterm premature rupture of the membranes using clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 738.
12. Ioannis Tsakiridis, MSc, Apostolos Mamopoulos, PhD, Eleni-Markella Chalkia-Prapa, MD, Apostolos Athanasiadis, PhD, and Themistoklis Dagklis, PhD. Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines. *CME Review Article*. 2018.
13. Mozurkewich E. Management of premature rupture of membranes, an evidence based approach. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 749-756.
14. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C- reactive protein, hite blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature ruprureof membranes. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 1034-40
15. Draper D, McGregor J, Hall J, Jones 1/V, Beutz M, Heine P, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correiate with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1506-12.
16. Kişnişçi, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 1996; 1465-1480. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar;178(3):562-7
17. Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N, et al. Choriodecidual cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor 2. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 71(1):86–93. [PubMed: 24286217]

18. AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy 6. *Placenta*. 2007; 28(11-12):1099–1106.
19. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta* 2000, 4th ed. New York, Springer
20. Hay ED. Extracellular matrix. *J Cell Biol* 1981; 9: 205-223.
21. Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynecol* 2007; 21: 467-478
22. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies*. 1996; Third Edition: 743-820.
23. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998;338:663–70.
24. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf BR. Amnion-chorion separation after 17 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 1999;94:1024–6.
25. Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, Dalgleish R, Bright N, Macvicar J. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta*. 1993;14:385–406.
26. Rowe T, King L, MacDonald PC, Casey ML. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase - 2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 915.
27. Mijovic JE, Demianczuk N, Olson DM, Zakar T. Prostaglandin endoperoxide H synthase Mrna expression in the fetal membranes correlates with fetal fibronectin concentration in the cervico-vaginal fluids at term: Evidence of enzyme induction before the onset of labor. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 267.
28. Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, Vander Kooy D. Oxytocin activates the inositolphospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 1988; 123: 1771.

29. Riley S, Walton J, Herlick JM, Challis JR. The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1001.
30. Casey ML, MacDonald PC. The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: Modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 1996; 11: 62.
31. Savaşan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Kim SK, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, et al. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 828-841.
32. Puthiyachirakkal M, Lemerand K, Kumar D, et al. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix (ECM) directly rather than through protease activated receptors. *Placenta*. 2013; 34(10): 924–931.
33. Beckmann MW, Wiegratz I, Dereser MM, Baier P, Born HJ. Diagnostik des Blasensprungs: Vergleich des vaginalen Nachweises von fetalem Fibronectin und der intraamniotischen Injektion von Indigo Carmine. *Geburtshilfe Frauenheilk.* 1993;53:86–91.
34. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164(2):467–471.
35. McGeorge J.A., French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, Thorsgard K, Mofee J. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of prospective controlled evaluation. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 157-62.
36. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Athayde N, Edwin S, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:94–9.
37. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 1994; Seventh Edition:305-316.

38. Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1248–53.
39. Helmig BR, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Bujold E, Gomez R, et al. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:237–46.
40. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1125–30.
41. Vadillo-Ortega F, Estrada-Gutierrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112(Suppl 1):19–22.v.
42. Romero R, Maymon E, Pacora P, Gomez R, Mazor M, Yoon BH, et al. Further observations on the fetal inflammatory response syndrome: a potential homeostatic role for the soluble receptors of tumor necrosis factor alpha. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1070–7.
43. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. And Gynecol.* 1995; 38/4: 675-87.
44. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams ID, Meis PJ: The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am. J. Of. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1885-9.
45. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population, *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1990; 163. 873-9.
46. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Cha9 CR. Can a 'snapshot' sagittal view of cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am. J. O.*
47. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11(1):177–201.
48. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet.* 1980; 1(8161):192–194.

49. French JJ, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 1996; 20(5):344–368.
50. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;1– 16.
51. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta.* 2010; 31(Suppl):S66–S69.
52. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(6 Pt 1):1701–1704.
53. Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, Borel JP. Non-enzymatic degradation of acid-soluble calf skin collagen by superoxide ion: protective effect of flavonoids. *Biochem Pharmacol.* 1983; 32(1): 53–58.
54. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(4):731–741.
55. Tsuruda T, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. Matrix metalloproteinases: pathways of induction by bioactive molecules. *Heart Fail Rev.* 2004; 9(1):53–61.
56. Vincenti MP, White LA, Schroen DJ, Benbow U, Brinckerhoff CE. Regulating expression of the gene for matrix metalloproteinase-1 (collagenase): mechanisms that control enzyme activity, transcription, and mRNA stability. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1996; 6(4):391–411.
57. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11(7):427–437.
58. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(6):1468–1476.
59. Menon R, Fortunato SJ. Fetal membrane inflammatory cytokines: a switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways. *Journal of perinatal medicine.* 2004; 32(5):391–399.

60. Jouan-Lanhouet S, Riquet F, Duprez L, Vanden Berghe T, Takahashi N, Vandenabeele P. Necroptosis, in vivo detection in experimental disease models. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 35:2–13.
61. Behnia F, Sheller S, Menon R. Mechanistic Differences Leading to Infectious and Sterile Inflammation 3. *Am J Reprod Immunol.* 2016.
62. Murtha AP, Menon R. Regulation of fetal membrane inflammation: a critical step in reducing adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4):447–448.
63. Menon R, Torloni MR, Voltolini C, et al. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades. *Reprod Sci.* 2011; 18(11):1046–1070.
64. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol.* 2014; 5:567.
65. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, et al. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *Clin Biochem.* 2007; 40(11):793–797.
66. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15(2):247–254. [PubMed: 12648682.
67. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr.* 1991; 69(21-23):965–968.
68. Fortunato SJ, Menon R, Swan KF, Lyden TW. Organ culture of amniochorionic membrane in vitro. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 32(3):184–187.
69. Menon R, Fortunato SJ, Milne GL, et al. Amniotic fluid eicosanoids in preterm and term births: effects of risk factors for spontaneous preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(1):121–134.
70. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol.* 1992; 27(4):375–382.
71. Hanna CW, Bretherick KL, Gair JL, Fluker MR, Stephenson MD, Robinson WP. Telomere length and reproductive aging. *Hum Reprod.* 2009; 24(5):1206–1211.
72. Menon R, Yu J, Basanta-Henry P, et al. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PLoS One.* 2012; 7(2):e31136.

73. Tuuli MG, Longtine MS, Nelson DM. Review: Oxygen and trophoblast biology--a source of controversy. *Placenta*. 2011; 32(2):S109–118.
74. Robins JC, Heizer A, Hardiman A, Hubert M, Handwerger S. Oxygen tension directs the differentiation pathway of human cytotrophoblast cells. *Placenta*. 2007; 28(11-12):1141–1146.
75. Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. Physiological implications of the materno-fetal oxygen gradient in human early pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2003; 7(2):250–253.
76. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol*. 2006; 572(Pt 1):25–30.
77. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(6):830 e831–830 e819.
78. Torres M. Mitogen-activated protein kinase pathways in redox signaling. *Front Biosci*. 2003; 8:d369–d391.
79. Freund A, Patil CK, Campisi J. p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype. *EMBO J*. 2011; 30(8):1536–1548.
80. Tchkonian T, Zhu Y, van DJ, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013; 123(3):966–972.
81. Behnia F, Taylor BD, Woodson M, et al. Chorioamniotic Membrane Senescence: A Signal for Parturition? *Am J Obstet Gynecol*. 2015.
82. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*. 2016; 22(2):143–157.
83. Van Adama Scheltema PN, In't Anker PS, Vereecken A, Vandenbussche FPHA, Deprest JA, Devlieger R. Biochemical composition of fluids for amniocentesis during fetoscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2008; 66:227–30.
84. Chauleur C, Rochigneux S, Seffert P, Chene G, Billiemaz K, Collet F. Neonatal outcomes and four-year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm

- prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:801–6.
- 85.(Combs CA, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Das A, Clewell W, et al. 17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:364.e1–12.
 - 86.Lee SM, Romero R, Park JS, Chaemsaithong P, Jun JK, Yoon BH. A transcervical amniotic fluid collector: a new medical device for the assessment of amniotic fluid in patients with ruptured membranes. *J Perinat Med.* 2015;43:381–9.
 - 87.Adekola H, Gill N, Sakr S, Hobson D, Bryant D, Abramowicz JS, et al. Outcomes following intra-amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabor rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:544–9.
 - 88.Sosa CG, Herrera E, Restrepo JC, Strauss A, Alonso J. Comparison of placental alpha microglobulin-1 in vaginal fluid with intra-amniotic injection of indigo carmine for the diagnosis of rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2014;42:611–6.
 - 89.Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, Schild RL, Markfeld-Erol F, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:96.e1–8.
 - 90.Gratacos E, Figureas F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 77: 37-40.
 - 91.Arısan K Doğum Bilgisi 1989; cilt: 2: 905-914.
 - 92.Lewis R, Mercer BM. Adjunctive care of preterm labor, the use of antibiotics. *Clin.Obstet. And Gynecol.* '1995; 38/4 :755-70.
 - 93.Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second - trimester rupture of membranes. *Obstet. And Gynecol.* 1998; 92: 895-901.

- 94.Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol*. 2010;39(Suppl 1):i134–43.
- 95.Goldenberg RL, Culhane F, Iam SD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.13.
- 96.Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Meis PJ, et al. The impact of cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003.
- 97.Vergani P, Glidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1359-1364.
- 98.Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 80: 349.
- 99.Simhan HN, Canavan TP. preterm premature rupture of membranes, diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112: 32-37.
- 100.Kozinszky Z, Sikovanyecz J, Pasztor N. Severe midtrimester oligohydramnios: treatment strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:67–76.
- 101.Chaemsaithong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/ infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:360–7.
- 102.Yudin MH, van Schalkwyk J, van Eyk N, Boucher M, Castillo E, Cormier B, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31:863–7, 868–74.lee
- 103.Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:2727–37.

- 104.Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park C-W, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:707–20.
- 105.American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1019–27.
- 106.Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Ragosch V, Dudenhausen W, Grauel L, Schneider K, Vetter K, et al. Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung; 2006.
- 107.Kenyon S, Pike K, Jones, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet.* 2008;372: 1310–8.
- 108.Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Taylor D, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F131–5. 110.
- 109.Hutzel CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:620.e1–8.
- 110.Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network. *PLoS One.* 2015;10:e0122034.
- 111.Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:77–82.
- 112.Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women

- at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.
- 113.Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD003935. DOI: 10.1002/14651858. CD003935.pub3. 115.
 - 114.Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology* 2013;103:353–68.
 - 115.ACOG. Committee opinion No 652: magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e52–3.
 - 116.van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2117–24.
 - 117.Papanna R, Mann LK, Moise KY, Johnson A, Moise KJ, Jr. Absorbable gelatin plug does not prevent iatrogenic preterm premature rupture of membranes after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:456–60.
 - 118.Richter J, Henry A, Ryan G, DeKoninck P, Lewi L, Deprest J. Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review. *Prenat Diagn.* 2013;33:391–6.
 - 119.Quintero RA, Kontopoulos EV, Chmait R, Bornick PW, Allen M. Management of twin-twin transfusion syndrome in pregnancies with iatrogenic detachment of membranes following therapeutic amniocentesis and the role of interim amniopatch. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:628–33.
 - 120.Deprest J, Emonds M-P, Richter J, DeKoninck P, van Mieghem T, van Schoubroeck D, et al. Amniopatch for iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Prenat Diagn.* 2011;31:661–6.
 - 121.Chmait RH, Kontopoulos EV, Chon AH, Korst LM, Llanes A, Quintero RA. Amniopatch treatment of iatrogenic preterm premature rupture of membranes

- (iPPROM) after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;30:1–6.
122. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D. Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:745–53.
 123. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigoz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33:38–42.
 124. Drassinower D, Friedman AM, Obican SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:743.e1–6.
 125. Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:393. e1–11
 126. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112:759–63.
 127. Santis M de, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, et al. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:412–7.
 128. Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, Verderio M, Pizzardi A, Vergani P, et al. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol.* 2008;28:97–101.
 129. Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, et al. Amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM): a randomised controlled trial of amnioinfusion versus expectant management in very early preterm premature rupture of membranes – a pilot study. *Health Technol Assess.* 2014;18:1–135. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D. Retention of cervical cerclage after

- preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:745–53.
130. Tchirikov M, Bapayeva G, Zhumadilov ZS, Dridi Y, Harnisch R, Herrmann A. Treatment of PPRM with anhydramnion in humans: first experience with different amniotic fluid substitutes for continuous amnioinfusion through a subcutaneously implanted port system. *J Perinat Med.* 2013;41:657–63.
 131. Gilbert WM, Brace RA. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol.* 1993;17:150–7.
 132. Shields LE, Moore TR, Brace RA. Fetal electrolyte and acid-base responses to amnioinfusion: lactated Ringer's versus normal saline in the ovine fetus. *J Soc Gynecol Investig.* 1995;2:602–8.
 133. Kaiser D. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2012.
 134. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:16–26.
 135. Goebel S, Naberezhnev Y, Seliger G, Tchirikov M. Continuous amnioinfusion via a subcutaneously implanted port system with PPRM and anhydramnios.
 136. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno A.S., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2017; aop.
 137. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:444–452.
 138. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735.

139. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004735.
140. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(1 pt 1):126–130.
141. Lacey MJ, Anson JR, Turek LP and Haugen TH: Functional mapping of the human papillomavirus type 16 E1 cistron. *J Virol* 82: 10724-10734, 2008.
142. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU and zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27, 2004.
143. Syrjänen SM and Syrjänen KJ: New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Ann Med* 31: 175-187, 1999.
144. Thomas M, Pim D and Banks L: The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene* 18: 7690-7000, 1999.
145. Holowaty P, Miller AB, Rohan T and To T: Natural dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 91: 252-258, 1999.
146. Chan JK and Berek JS: Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol* 25: 2975-2982, 2007.
147. Franco EL: Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 779-780, 1995.
148. Parkin DM: The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 118: 3030-3044, 2006.
149. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE and Mody DR: Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 128: 1224-1229, 2004.
150. World Health Organization. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. 1995. IARC, Lyons, 2000.

151. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ and Meijer CJ: International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-527, 2003.
152. Harro CD, Pang Y-YS, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT and Lowy DR: Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 93: 284-292, 2001.
153. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvard C and Wilander E: The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* 37: 246-250, 2001.
154. Libra M, Scalisi A, Vella N, Clementi S, Sorio R, Stivala F, Spandidos D.a, Mazzarino C. Uterine cervical carcinoma: Role of matrix metalloproteinases (Review). *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 34: 897-903, 2009.
155. Parkin DM, Bray F. 2006. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24(Suppl 3):11–25.
156. zur Hausen H. 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* 2:342–350.
157. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. 2004. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol.* 78:11451–11460.
158. Gravitt PE, Castle PE. 2001. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 285:1703–1706.
159. Kaina B. 2003. DNA damage-triggered apoptosis: critical role of DNA repair, double-strand breaks, cell proliferation and signaling. *Biochem. Pharmacol.* 66: 1547–1554.
160. Moody CA, Laimins LA. 2010. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat. Rev. Cancer* 10:550 –560.

161. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. 2011. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol.* 6:45–57.
162. Tsai WL, Chung RT. 2010. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 29: 2309 – 2324.170.
163. Hsieh Y-H, Su I-J, Wang H-C, Chang W-W, Lei H-Y, Lai M-D, Chang W-T, Huang W. 2004. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage. *Carcinogenesis* 25:2023–2032.
164. Wei L, Gravitt PE, Song H, Maldonado AM, Ozbun MA. 2009. Nitric oxide induces early viral transcription coincident with increased DNA damage and mutation rates in human papillomavirus-infected cells. *Cancer Res.* 69:4878 – 4884.
165. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. 2009. Papillomavirus E6 proteins. *Virology* 384:324 –334.
166. Heer A, Alonso LG, de Prat-Gay G. 2011. E6*, the 50 amino acid product of the most abundant spliced transcript of the E6 oncoprotein in high-risk human papillomavirus, is a promiscuous folder and binder. *Biochemistry* 50:1376 – 1383.
167. Pim D, Banks L. 1999. HPV-18 E6*I protein modulates the E6-directed degradation of p53 by binding to full-length HPV-18 E6. *Oncogene* 18: 7403–7408.
168. Pim D, Massimi P, Banks L. 1997. Alternatively spliced HPV-18 E6* protein inhibits E6 mediated degradation of p53 and suppresses transformed cell growth. *Oncogene* 15:257–264.
169. Liu Y, Tergaonkar V, Krishna S, Androphy EJ. 1999. Human papillomavirus type 16 E6-enhanced susceptibility of L929 cells to tumor necrosis factor correlates with increased accumulation of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* 274:24819 –2482
170. Levitsky V, Masucci MG. 2002. Manipulation of immune responses by Epstein-Barr virus. *Virus Res.* 88:71–86.

171. Sies H. 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82:291–295.
172. Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. 2001. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutat. Res.* 488:65–76.
173. Gillespie KA, Mehta KP, Laimins LA, Moody CA. 2012. Human papillomaviruses recruit cellular DNA repair and homologous recombination factors to viral replication centers. *J. Virol.* 86:9520–9526.
174. Winder DM, Pett MR, Foster N, Shivji MKK, Herdman MT, Stanley MA, Venkitaraman AR, Coleman N. 2007. An increase in DNA double-strand breaks, induced by Ku70 depletion, is associated with human papillomavirus 16 episome loss and de novo viral integration events. *J. Pathol.* 213:27–34.
175. Stamenkovic I: Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 200: 448-464, 2003.
176. Nagase H: Zinc Metalloproteases in Health and Disease. Hooper NM (ed). Taylor & Francis, London, pp153-204, 1996.
177. Fini ME, Cook JR, Mohan R and Brinckerhoff CE: Matrix Metalloproteinases. Parks WC and Mecham RP (eds). Academic Press, San Diego, pp299-356, 1998.
178. Malemud CJ: Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 11: 1696-1701, 2006.
179. Beaudeau JL, Philippe G, Bruckert E, Foglietti MJ and Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med* 42: 121-131, 2004.
180. Liotta LA, Steeg PS and Stetler-Stevenson WO: Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64: 327-336, 1991.
181. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM and Shafie S: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284: 67-68, 1980.
182. Carmeliet P: Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6: 389-395, 2005.

- 183.Hadley EE, Richardson LS, Torloni MR, Menon R. Gestational tissue inflammatory biomarkers at term labor: A systematic review of literature. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2017 Oct 28];e12776.
- 184.Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B, Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Oct 28];21(2):94–9.
- 185.Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and Perinatal Infections. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017 Aug [cited 2017 Oct 29];64(4):785–98.
- 186.Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(SUPPL. 3):17–42.
- 187.Rajabi MR, Dean DD, Beydoun SN, Woessner Jr JF 1988 Elevated tissue levels of collagenase during dilation of the uterine cervix in human parturition. *Am J Obstet Gynecol* 159:971–976.
- 188.Aplin JD, Campbell S, Allen TD 1985 The extracellular matrix of human amniotic epithelium: ultrastructure composition and deposition. *J Cell Sci* 79:119–136.
- 189.Malak TM, Bell SC 1994 Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol* 101:375–386.
- 190.Powell WC, Matrisian LM 1996 Complex roles of matrix metalloproteinases in tumor progression. In: Gunthert U, Birchmeier W, eds. *Attempts to understand metastasis formation I: metastasis-related molecules*. Berlin: SpringerVerlag; 1–21.
- 191.Rajabi MR, Dean DD, Woessner JF 1990 Changes in active and latent collagenase in human placenta around the time of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 163:499–505.
- 192.Xu P. Alfaidy N. Challis J.R.G. Expression of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in Human Placenta and Fetal Membranes in Relation to Preterm and Term Labor. 2002. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(3):1353–1361.

193. Niyibizi, N. Zanr'e, M.-H. Mayrand, and H. Trottier, "The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol," *Systematic Reviews*, vol. 6, no. 1, 2017.
194. P. Liu, L. Xu, Y. Sun, and Z. Wang, "The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women," *Epidemiology & Infection*, vol. 142, no. 8, pp. 1567–1578, 2014.
195. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Sep 2.
196. Buchmayer S, Sparén P, Cnattingius S. Signs of infection in Pap smears and risk of adverse pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17:340-346.
197. Qi L, Wang S, Liang J, et al. Influence of abnormal cervical Pap smear undertaken during pregnancy to the outcome of the pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002;37:388-390.
198. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147–72.
199. Ciotti M, Sesti F, Paba P, Benedetto A, Patrizi L, Criscuolo A, et al. Human papillomavirus (HPV) testing in the management of women with abnormal Pap smears. Experience of a colposcopy referral clinic. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004 [cited 2017 Oct 29];25(5):577–84.
200. Blake Jr. RL, Gay JW, Brown S, Smith W. Does evidence of inflammation on Papanicolaou smears of pregnant women predict preterm labor and delivery? *J Am Board Fam Pract*. 1992;5(6):555–63.
201. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017 Sep 22 [cited 2017 Oct 29];1–7
202. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD V, Saade GR, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;210(2):138.e1-138.e5.

203. Elfström KM, Dillner J, Arnheim-Dahlström L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine* [Internet]. 2015;33(14):1673–81.
204. Lawton B, Howe AS, Turner N, Filoche S, Slatter T, Devenish C, et al. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(1):134–40.
205. Ambühl LMM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S, et al. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;2016:1–19.
206. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol*. 2015;28(10):1369–82.
207. Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(4):297–301.
208. Huang Q, Zhong M, Gao Y, Huang L, Huang Q, Wang W, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *J Clin Virol*. 2014;61(3):321–8.
209. Lanouette JM, Puder KS, Berry SM, Bryant DR, Dombrowski MP. Is inflammation on papanicolaou smear a risk factor for preterm delivery? *Fetal Diagn Ther*. 1997;12(4):244–7.
210. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):233–40.
211. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Petit K, Boyle A. 2018. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Women's Health*. DOI: 10.1089/jwh.2018.7043.

212. Gomez L, Ma Y, Ho C, McGrath C, Nelson D, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod* 2008; 23:709–715.
213. Yeole BB, Jussawalla DJ, Sabnis SD, Sunny L. Survival from breast and cervical cancers in Mumbai (Bombay), India. In: Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM, editors. *Cancer survival in developing countries*. IARC, Scientific Publication No. 145, Lyon, France: International Agency for Research in Cancer; 1998. p. 79-90.
214. Singer A, Khan AM. The Benefit of Human Papillomavirus testing in Predicting Cervical Cancer. *Euro Obstet Gynaecol* 2009;4,1:58-61.
215. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP), “Natural History of Cervical Cancer: Even Infrequent Screening of Older Women Saves Lives,” Cervical Cancer Prevention Fact Sheet (Seattle: ACCP, 2003).
216. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
217. Kawana K, Yasugi T, Taketani Y. Human papillomavirus vaccines: Current issues and future. *Indian J Med Res* 2009;130:341-7.
218. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García PJ, Pérez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26,11:L16-36.
219. Rationale for cervical cancer prevention. In: Alliance for 132 *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* | Jul-Sep 2011 | Vol 32 | Issue 3 prevention (ACCP). Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A Manual for Managers. Seattle: ACCP 2004. p. 3-15.
220. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A, Roy C, Shastri S, Mahé C, et al. Accuracy of conventional cytology: Results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen* 2004;11:77-84
221. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-77.

- 222.Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B, Chandralekha B, Aysha Beegum A, Amma NS, et al. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *Br J Cancer* 1997;75:436-40.
- 223.Mishra G.A. Pimple S.A. Shastri S.S. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*.2011. 10.4103/0971-5851.92808
- 224.Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A beginner's manual, In: Sellors JW, Sankaranarayanan R Editiros. IARC 2003-04.
- 225.Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
- 226.Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3rd ed. New York, NY: Springer; 2015.
- 227.Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, et al. Risks of CIN 2p, CIN 3p, and cancer by cytology and human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21:261e267.
- 228.Schiffman M, Wentzensen N, Khan MJ, et al. Preparing for the next round of ASCCP-sponsored cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21:87e90.
- 229.Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:132e143.
- 230.Cheung LC, Egemen C, Xiaojian C, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24: 90e101.
- 231.Perkins RB, Fuzzell LN, Lake P, et al. Incorporating stakeholder feedback in guidelines development for the management of abnormal cervical cancer screening tests. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:167e177.
- 232.Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24:102e131.

- 233.Solomon D, Nayar R, eds. The 2001 Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2004.
- 234.Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol.* 1999;30:816e825.
- 235.Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:96e102.
- 236.Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda terminology and management guidelines. *Obstetr Gynecol Surv.* 2003; 58:399e406.
- 237.Wentzensen N1, Massad LS, Mayeaux Jr EJ, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21: 216e222.
- 238.McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9: 425e434.
- 239.Lee S, Sabourin J, Gage J, Franko A, Nation JG, Duggan MA. Squamous intraepithelial lesion in cervical tissue samples of limited adequacy and insufficient for grading as high or low grade: outcome, clinic-pathological correlation, and predictive role of p16INK4a and Ki67 biomarker staining. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19:35e45.
- 240.Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a Society of Gynecologic Oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020;135:869e878.
- 241.Park JJ, Sun D, Quade BJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1414e1419.

- 242.. Backhouse A, Stewart CJ, Koay MH, et al. Cytologic findings in stratified mucin-producing intraepithelial lesion of the cervix: a report of 34 cases. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:20e25.
- 243.HeY,WuY-M,WangT,etal.Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia.*Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:1237e1242.
- 244.. McMorro S, Kenney G. Despite progress under the ACA, many new mothers lack insurance coverage.
- 245.Stoler MH, Schiffman M, for the Atypical Squamous cells of undetermined significance Low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285:1500e1505.
- 246.T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü/Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.2017
- 247.Management of abnormal cervical cytology and histology. Clinical management guidelines for the Obstetrician and Gynecologist. *ACOG Practice Bulletin* 2008;99,112:1419-44.
- 248.Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16,6:CD001318.)
- 249.Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-05.
- 250.T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Aşı Takvimi.2021.
- 251.Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. . Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300.
- 252.Chesson H. Overview of health economic models for HPV vaccination of mid-adults. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; June 26, 2019.

- 253.Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003–2014. *J Infect Dis* 2017;216:594–603.
- 254.Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25–65 years. *J Infect Dis* 2016;214:665–75.
- 255.Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2011;61:8-30.
- 256.Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger- United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:130.