

**T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ  
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**

**PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA  
FETAL SPLENİK ARTER DOPPLERİNİN FETAL  
ENFEKSİYONUN ÖNGÖRÜSÜNDEKİ  
YERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Selma ÇOŞKUN**

**İstanbul-2016**

T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ  
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA  
FETAL SPLENİK ARTER DOPPLERİNİN  
FETAL ENFEKSİYONUN ÖNGÖRÜSÜNDEKİ  
YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Selma ÇOŞKUN

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Ali GEDİKBAŞI

İstanbul-2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hastanemizde düzenli bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz ve tez danışmanım Doç. Dr. Ali Gedikbaşı'na ,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve insani yönleri ile yol gösterici olan eğitim şefim Doç.Dr. Alev Aydın'a ve hocalarım Prof.Dr.İsmail Özdemir'e, Doç.Dr.Özgür Akbayır'a, Doç.Dr.Volkan Ülker'e, Doç.Dr. İbrahim Polat'a, Doç.Dr.Ceyhun Numanoglu'na, Doç.Dr. Gökhan Yıldırım'a, Doç.Dr.Necdet Öncü'ye,

Mesleki bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, asistanlık süresince meslek dışı her türlü sıkıntımızda da yanımızda olan kliniğimiz başasistanları Op.Dr.Nadiye Köroğlu'na, Op.Dr.Kerem Doğa Seçkin'e, Op.Dr.Aysu Akça'ya, Op.Dr.Lale Suzan Türkgeldi'ye,

Tez hazırlamamda bilgi ve deneyimini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran Perinatoloji Uzmanı Op.Dr.Deniz Kanber Acar'a, Perinatoloji Yandal Asistanları Op.Dr. Başak Kaya'ya, Op.Dr.Salim Sezer'e,

Araştırmamın istatistiklerinin yapılması aşamasında bilgi, deneyim ve zamanını benimle paylaşan Op.Dr. Burak Yücel'e,

Bu zorlu yolda eğitilmem için emeklerini esirgemeyen tüm kadın doğum uzmanlarına,

Asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca desteklerini gördüğüm ve uyumla çalıştığım tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili aileme;

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Selma Çoşkun

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Fetal Membranların Yapısı	5
2.2. Erken Membran Ruptürü	
2.2.1. Tanımı	7
2.2.2. İnsidansı	7
2.2.3. Etyolojisi	8
2.2.4. Komplikasyonları	11
2.2.5. Tanısal Yaklaşımlar	14
2.2.6. Tedavi Yaklaşımları	17
2.3. Koryoamniyonit	23
2.4. Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu	28
2.5. Dalak	34
2.5.1. Dalağın Embriyolojisi	34
2.5.2. Dalak Anatomisi	35
2.5.3. Dalak Fonksiyonları	36
2.5.4. Dalak Histolojisi	36
2.6. Doppler USG	
2.6.1. Tanımlar	40
2.6.2. Akımın Değerlendirilmesi	41
2.6.3. Doppler USG Aletleri	43
2.6.4. Güvenlik	45
2.6.5. Obstetride Doppler USG	47
2.6.5.1. Uterin Arter	48
2.6.5.2. Fetal Damarlar	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	55
3.2. Ölçülen Parametreler	56
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	56
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR	71

## ÖZET

**Amaç:** Prematür preterm membran rüptürü (PPROM) tanılı hastalarda fetal splenik arter doppler ölçümlerini ve dalak boyutlarını kullanarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik. Preterm erken membran rüptürü tanılı olgularda fetal inflamatuvar yanıt sendromlu fetüslerin antenatal tanınmasını fetal splenik arter doppler ölçümleri ve dalak boyutu ile non invaziv yapılabilmesini sağlamak ve böylece güvenli doğum zamanlamasını belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya katılan olgular, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji Kliniği' nde Temmuz 2016 –Kasım 2016 tarihleri arasında yatan erken membran rüptürü olan gebeler (n=33) ve Gebe Polikliniği' ne başvuran kontrol grubu gebeler (n=40) arasından seçildi. Çalışmaya 24.-34. gestasyonel hafta arasındaki obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan hasta ve kontrol grubu olarak toplam 73 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri; tekil gebelik, >18 yaş, 24.gebelik haftası-33+6.gebelik haftası, EFW (%10-%90 persantil), erken membran rüptürü tanısı alan olgular, kontrol grubu olarak erken membran rüptürü olmayanlar olarak belirlendi. Gebeler belirlemiş olduğumuz; maternal (diabetes mellitus, preeklampsi-eklampsi, çoğul gebelik, sigara kullanımı) ve fetal (ağır intrauterin gelişme geriliği, ölü fetus, yaşamla bağdaşmayan fetal anomali) faktörlerin varlığında çalışmaya dahil edilmedi.

**Bulgular:** Çalışmamızda PPR0M' lu ve kontrol grubundaki gebelerin renkli doppler ultrasonografi (RDUS) incelemesindeki fetal splenik arter' e yönelik tüm doppler indeksleri ayrı ayrı kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = > 0,05$ ). Ancak hasta ve kontrol grubu gebelerin fetal dalak boyutları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,037$ ). Çalışmamızda ayrıca PPR0M'lu olgular koryoamniyonit olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grupta incelendi. Bu iki grup arasında fetal splenik arter doppler indeksleri ve fetal dalak boyutlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Yaptığımız bu çalışmada her ne kadar fetal dalak boyutu açısından PPR0M' lu gebelerin fetal dalak boyutlarındaki küçülme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmiş ise de bu küçülme PPR0M' lu

gebelerde koryoamniyonit olanlarda anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Yapılan fetal splenik arter doppler incelemelerinde de hem PPROM' lu gebeler ve kontrol grubu arasında hem de koryoamniyonit olan PPROM' lular ve olmayan PPROM' lular arasında istatistiksel açıdan tüm indekslerde anlamlı fark bulunamamıştır. Dolayısıyla bu çalışma ile fetal dalak boyutu ve splenik arter dopplerinin PPROM' lu gebelerde fetal inflamatuvar yanıtın tahmini için klinik faydası olup olmadığına cevap verilememektedir. Sonuç olarak erken membran rüptürünün fetus üzerindeki etkilerini ve inflamatuvar sürecin fetal dalak ile ilişkisini ortaya koyabilmek için EMR 'li gebelerin daha detaylı olarak değerlendirileceği ve daha fazla katılımcıyla yapılacak araştırmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Preterm prematür erken membran rüptürü, fetal splenik arter, fetal inflamatuvar yanıt sendromu

## ABSTRACT

**Objektive:** We intended to investigate the relationship between fetal splenic artery doppler measurements and spleen dimensions in patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM) and fetal inflammatory response syndrome. Therefore, we intended to determine the antenatal diagnosis of fetal inflammatory response syndrome in cases with preterm premature rupture of membranes and to make non invasive measurement of fetal splenic artery doppler and spleen size and thus to determine safe delivery timing.

**Material-Method:** The cases participating in the study were selected among the patients that were hospitalized with the diagnosis of premature rupture of membranes (n = 33) between May 2016 and July 2016 in Perinatal Clinic of Kanuni Sultan Süleyman Hospital and the control group that were applied to the Pregnancy Polyclinic (n = 40) A total of 73 pregnant women who were of 24-34 gestational weeks were included in the study as patients and control group without obstetric and maternal pathological findings. We have included in study singleton pregnancy, maternal age > 18 years, gestational age between 24+0 and 33+6 weeks, an estimated fetal weight between the 10th and 90th percentiles, patients with premature rupture of membranes, and control group without premature rupture of membranes. We have identified pregnancies and excluded from the study; that were with maternal (diabetes mellitus, preeclampsia-eclampsia, multiple pregnancy, smoking) and fetal (severe intrauterine growth retardation, dead fetus, fetal anomaly incompatible with life) factors.

**Results:** In our study, all doppler indices of color doppler ultrasonography for fetal splenic arteria in PPRM and control groups were recorded separately. There was no statistically significant difference between the patients and the control group ( $p > 0,05$ ). However, when fetal spleen sizes of patients and control groups were compared, there was a statistically significant difference between the two groups ( $p = 0,037$ ). In our study, cases with PPRM were also studied in two groups as chorioamnionitis patients and non chorioamnionitis patients. There was no significant difference in fetal splenic artery doppler indices and fetal spleen sizes between these two groups.

**Conclusion:** In this study, although the size of fetal spleen was significantly evaluated in comparison with the control group and PPROM in this study, this decrease was not found to be significantly different among the cases with PPROM chorioamnionitis. In the fetal splenic artery doppler examinations, there was no statistically significant difference between both PPROM and control group and between PPROM with chorioamnionitis and PPROM without chorioamnionitis.

Hence, this study fails to answer whether fetal spleen size and splenic artery doppler ultrasonography are clinical benefits for predicting fetal inflammatory response in PPROM pregnancies. As a result, there is a need for further research and evaluation of EMR pregnancies in more detail and more participants to demonstrate the effects of early membrane rupture on the fetus and the relationship of the inflammatory process to the fetal spleen.

**Keywords:** Preterm premature rupture of membrane, fetal splenic artery, Fetal inflammatory response syndrome

## KISALTMALAR

<b>ACOG</b>	:The American Collage of Obstetricians and Gynecologists
<b>AFP</b>	:Alfafetoprotein
<b>AIUM</b>	:American Institute of Ultrasound in Medicine
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>CD</b>	:Clusters of Differentiation
<b>CDC</b>	:Centers for Disease Control and Prevention
<b>CP</b>	:Serebral Palsi
<b>CRP</b>	:C- Reaktif Protein
<b>CW</b>	:Continous Wave
<b>DIC</b>	:Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>DSA</b>	:Diyastol-sonu akım
<b>EDV</b>	:Diyastol sonu hızı
<b>EFW</b>	:Tahmini Fetal Ağırlık
<b>EMR</b>	:Erken Membran Rüptürü
<b>FDA</b>	:Food and Drug Administration
<b>FIRS</b>	:Fetal İnflamatuvar Response Sendromu
<b>GBS</b>	:Grup B beta-Hemolitik Streptokok
<b>G-CSF</b>	:Granulocyte Colony-Stimulating Factor
<b>IGFBP-1</b>	:İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-1
<b>IL</b>	:Interleukin
<b>IUGG</b>	:İntrauterin gelişme geriliği
<b>IVK</b>	:İntraventriküler Kanama
<b>Mİ</b>	:Mekanik İndeks
<b>MMP</b>	:Matrix metalloproteinase
<b>NEK</b>	:Nekrotizan Enterokolit
<b>NEMA</b>	:National Electrical Manufacturers Association
<b>ODS</b>	:Output Display Standard
<b>OSA</b>	:Orta serebral arter
<b>PALS</b>	:Periarteriyel lenfatik kılıf
<b>PAMG-1</b>	:Plasental Alfa-Mikroglobulin-1
<b>PDA</b>	:Patent Ductus Arteriozus
<b>PI</b>	:Pulsatilite İndeksi
<b>PPROM</b>	:Preterm Prematür Membran Rüptürü
<b>PROM</b>	:Preterm Erken Membran Rüptürü
<b>PSV</b>	:Pik sistolik hız
<b>PVL</b>	:Kistik Periventriküler Lökomalazi
<b>PW</b>	:Pulsed Wave
<b>RDS</b>	:Respiratuvar Distres Sendromu
<b>RDUS</b>	:Renkli Doppler Ultrasonografi
<b>RI</b>	:Rezistivite İndeksi
<b>ROP</b>	:Retinopathy of prematurity
<b>S/D</b>	:Sistolik/diastolik hız oranı
<b>SGA</b>	:Small for gestasyonel age
<b>SIRS</b>	:Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu
<b>SPSS</b>	:Statistical Package for Social Sciences
<b>Tİ</b>	:Termal İndeks
<b>Tmax</b>	:Zaman-ortalama maksimum hız
<b>TNF</b>	:Tumor Necrosis Factor
<b>USG</b>	:Ultrasonografi

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR), tıp ve teknolojideki gelişmelere rağmen obstetride halen önemini korumakta ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi olma özelliğini sürdürmektedir. Obstetrik yaklaşımların değişmesi ve gelişmesi ile diğer gebelik komplikasyonlarının azalmasına karşılık, günümüze değin geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleri ile preterm doğum ve preterm erken membran rüptürü (PROM) oranı azaltılamamıştır. Erken membran rüptüründen dolayı, erken doğuma bağlı mortalite ve morbidite oranında göreceli bir artış meydana gelmiştir (1).

“Amniorheksis” (membran rüptürü ve su gelmesi); doğum eylemi başlamasından bağımsız olarak fetal zarların yırtılarak amniyotik sıvının vaginadan gelmesidir. Doğum eylemi başlamadan, uterin kontraksiyonların başlamasından önce gerçekleşirse Preterm Membran Rüptürü (Preterm Rupture of Membranes=PROM), 37. gebelik haftasından önce fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi Prematür Preterm Membran Rüptürü (Preterm Premature Rupture of Membranes= PPRM) olarak adlandırılır (2).

Preterm doğumların %80’ i spontan erken eylem ve PPRM nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20’ lik bölümünde ise nedenler maternal ve fetal kaynaklıdır(3).

EMR tüm term doğumların %5–15’ inde, tüm preterm doğumların ise %20–40’ ında gözlenir. Tüm gebeliklerin % 1–4’ ünde görülen PPRM ise perinatal mortalite, neonatal morbidite ve maternal enfeksiyon riskini önemli derecede artıran etkenler arasında yer almaktadır (4).

EMR sonrası en sık gelişen komplikasyon intrauterin enfeksiyondur. PPRM olgularının %13-60’ da koriyoamniyonit ve %4-12’ de dekolman plasenta görülmektedir. Bu olgularda gelişen enfeksiyon sonucu postpartum kanama ve plasenta retansiyonu (%12) diğer gebeliklere oranla artmış olarak görülür (5).

Yenidoğan komplikasyonlarının sıklığı ve ağırlığı, membran rüptürünün, gebelik haftasına ve doğum gebelik haftasına göre değişmektedir. Doğum öncesi intrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta ve umbilikal kord basısı gibi komplikasyonlar artmaktadır. PPRM’ da görülen en önemli yenidoğan problemi respiratuar distres sendromu’ dur (RDS). Doğum sonrası nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis ise erken doğumlarda sıklıkla beklenen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların sıklığı terme yakın doğumlarda giderek azalmaktadır (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylemin etiolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamniyal zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamniyonitisin ve histolojik enfeksiyonun etiolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır (7, 8, 9).

Histolojik koryoamniyonitise ise preterm doğum yapan gebelerin %9-14' ünde, term doğum yapan gebelerin %4-16' sında rastlanmaktadır. Preterm eylem ve enfeksiyon arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bu iki bulgu her zaman birlikte görülmemektedir. Preterm eylem ile beraber subklinik enfeksiyonun saptanması halinde, bu olguların tedaviye dirençli olduğu ve eylemin sıklıkla preterm doğum ile sonuçlandığı saptanmıştır (7).

Gebelerin % 1-4' ünde amnion kesesinin açılması 37 gebelik haftasından önce olmakta ve bu da anne ve fetüste enfeksiyona neden olabilmektedir. Geleneksel tanı yöntemleri yüksek yanlış negatif ve pozitif hıza sahiptir. Ayrıca bu yöntemler kişisel tahmin ve deneyime bağlı olup invaziv yöntemlerdir (10, 11).

Çalışmalar, spontan preterm doğumu tahmin etmeye yararlı olduğu ileri sürülen servikovajinal fetal fibronektin, serviksin transvajinal ultrasonografik ölçümü ve bakteriyel vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan ve dolaylı tanınması gibi özellikli tekniklere yönelmiştir (12-16).

Amnion sıvısının amniosentezle alınıp mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır ancak bu işlemin invaziv olması ve sonuçlarının geç çıkması sık kullanılmasını engellemektedir (17). Son zamanlarda diğer amnion sıvısı testleri; gram boyama, katalaz aktivitesi, limulus amebocyte lysate, lokositesteraz, loköatraktan aktivitesi, glukoz, lökosit ve interlökin 6 bakılması, intrauterin enfeksiyon riski yüksek gebelere önerilmektedir (13, 17, 18).

Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden, preterm eylemde enfeksiyon gösterme açısından güvenilir bir test değildir. Yine enfeksiyonu gösteren klinik bir bulgu olan ateş, enfeksiyonun ileri evresinde yükselmektedir (7, 9, 19, 20).

Koryoamniyonitlerin önemli bir bölümü antenatal dönemde belirti vermez. Ancak ciddi vakalarda ateş, lökositoz, artmış CRP düzeyi gibi sistemik veya vajinal akıntı, uterus hassasiyeti gibi lokal belirtiler ortaya çıkabilmektedir (21). Koryoamniyonitte, fetal inflamasyon bulgularının olması funisit, artmış kord IL-6, CRP seviyesi, timus involusyonu inflamasyonun fetüs açısından daha ciddi bir seviyede olduğunu göstermektedir (22).

Koryoamnionit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak isimlendirilir. FIRS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immun sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur. Esas olarak kordosentezle alınan örneklerde fetal venöz plazma IL-6, CRP seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlanmıştır (23). FIRS preterm eylemdeki veya PROM' lu kadınların bir kısmında mevcuttur. FIRS' un tokolize cevapsızlıkla ve multisistem tutulumuna ek olarak PVL, serebral palsi, fetal sepsis, fetal kardiyak disfonksiyonu, hipotiroidi, prematüre retinoropatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi fetal-neonatal morbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Bağıışıklık ve hematopoietik sistemin bir organı olan fetal dalak, intrauterin enfeksiyona yanıtta yer alır. Ölen koryoamnionitli (plasentanın histolojik incelemesinde görülen) ve sepsisi kanıtlanmış (postnatal kan kültüründe pozitif çıkan) yenidoğanların ve koriyoamnionit nedeniyle ölen fetusların dalaklarında morfolojik değişiklikler gösterilmiştir (25).

Preterm yenidoğanlarda hem B hem de T lenfositleri içeren ciddi bir dalak tükenmesinin doğum sonrası gözlenmesi, sepsisli erişkin hastalarinkine benzeyen bir inflamatuvar cevabı belirtir.

Dalağa prenatal sonografik bir yaklaşım, FIRS ile ilgili patolojik bir senaryoya kıyasla normal şartlarda sürekli (non-pulsatil) olması beklenen splenik ven akış modelinin incelenmesine odaklanmıştır (25, 26).

Obstetri' de preterm prematür membran rüptürü ile hospitalize edilen hastalarda beyaz küre sayımı, CRP gibi enfeksiyon belirteçleri taranarak, preterm eylemi tetikleyen durumun enfeksiyon olup olmadığı ve gerekliyse antibiyoterapiyle olası maternal ve fetal komplikasyonlardan uzak durmak amaçlanmaktadır. Ancak maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olan PPRM hala pek çok açıdan bilinmezliğini korumaktadır. Sabit değerlendirme ve tedavi kriterleri olmayıp, tedavi planı daha çok hastaya göre bireyselleştirilerek sürdürülmektedir.

Medikal ultrasonografide dopplerin kullanımı özellikle son on yılda belirgin olarak artmıştır. Bu artışın temelinde doppler tekniğinin non-invaziv, kolay ve tekrarlanabilir bir inceleme yöntemi oluşu yatmaktadır. Bu avantajları sayesinde, gebelik süresince uteroplental ve fetal dolaşımda, fizyolojik ya da patolojik değişikliklerin gösterilmesinde doppler tekniğinin kullanımı giderek yaygınlaşmaya başlamıştır.

Bizim alışmamızda prematür preterm membran rüptürü (PPROM) tanılı hastalarda fetal splenik arter doppler ölçümlerini ve dalak boyutlarını kullanarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik. Preterm erken membran rüptürü tanılı olgularda fetal inflamatuvar yanıt sendromlu fetüslerin antenatal tanınmasını fetal splenik arter doppler ölçümleri ve dalak boyutu ile non invaziv yapılabilmesini sağlamak ve böylece güvenli doğum zamanlamasını belirlemeyi amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. FETAL MEMBRANLARIN YAPISI

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetüsü tamamen çevirir. Membranlar, ince ve içte olan amnion (0,02-0,5 mm), kalın ve dışta olan koriondan oluşmuştur. Bu iki membran arasında amnionun rejenerasyonu için gerekli olan kollajenden zengin bağ dokusu vardır. Korionu yapan hücreler, blastosist oluşumunun hemen ardından belirir, amnion ise 7-8.günlerde, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde ortaya çıkar.

Amnion ve korion, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Amnion zarı; ektoderm tabakasından köken alan, 0,08-0,12 mm kalınlığında ve içinde kan, lenf ve sinir dokusu bulunmayan kaygan bir membrandır. Tek bir hücre tabakasından oluşan bu membran, hücre yüzeyindeki desmosomlar ve mikroviller yapılarla güçlendirilmiştir. Koryon zarı, amnion zarından farklı olarak mezodermden köken alır. Koryonu oluşturan hücreler poligonal şekilde olup 2-10 hücreden meydana gelen tabakalar halinde dizilmişlerdir. Koryon zarı yaklaşık olarak 0.4 mm kalınlığında vasküler bir dokudur. Koryonu oluşturan damarlar sayesinde besinler difüzyonla amnion zarına geçer (27).

Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi, gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır. 28. gebelik haftasından sonra amnion tek katlı kubiodal hücreden oluşur, korion ise 4-6 sıralı poligonal hücrelerden oluşmuştur (19, 20).

İnsan amniyosu beş tabakadan oluşmaktadır (Tablo 1).

1. Amniyon epiteli; fetal membranın en iç ve fetusa en yakın tabakası. Tek sıra epitel hücrelerinden oluşur ve bunlar amnion sıvısı yaparlar. Amnion epitelinden salgılanan sıvı berrak ve hafif sarı renkli, alkali özellikte olup, içinde albumin, tuz, dökülmüş deri hücreleri ve fetal idrar gibi maddeler bulunur. 16. gebelik haftasında bu sıvının miktarı yaklaşık olarak 200 ml iken 24.hafta civarında 1000 ml'dir ve terme doğru azalarak 500 ml düzeyine iner (28).

2. Bazal membran; amniyon epitelinin salgıladığı kollajen ve laminin, nidojen, fibronektin gibi glikoproteinlerden oluşmaktadır (6).

3. Kompakt tabaka; amniyonun en önemli fibröz iskeletidir. Kompakt tabakanın kollajen içeriği fibroblast tabakasındaki mezenkimal hücrelerden salgılanır. Kompakt tabakadaki kollajenler arasında filamantöz bağlar olması ve kollajenler arasında amorf

madde bulunmaması amniyonun terme kadar yeterli gerilme kuvvetini sürdürmesini sağlar.

4. Fibroblast tabaka; amniyonun en kalın tabakasıdır. Mezenkimal hücrelerin yanı sıra gevşek kollajen bağlarından oluşan ekstrasellüler matriks içinde makrofajlar bulunur.

5. Süngerimsi tabaka; amniyon ile koryon arasında hidrate proteoglikan ve glikoproteinden zengin bir bölümdür. Bu tabakada bulunan Tip III kollajen gevşek bir doku oluşturur. Süngerimsi tabaka maternal desiduaya sıkıca yapışmış koryon üzerinden kaymayı sağlayarak fiziksel streslere dayanmayı sağlar.

**Tablo 1. Termde Fetal Membranların Kompozisyonu**

<b><u>Tabaka</u></b>	<b><u>İçerik</u></b>	<b><u>MMP,DIMP</u></b>
<b>AMNİYON</b>		
Epitel		MMP-1, MMP-2, MMP-9
Bazal membran	Kollajen tip III, IV, V, Laminin, Fibronektin, Nidojen	
Kompakt tabaka	Kollajen tip I, III, V, VI, Fibronektin	
Fibroblast tabaka	Kollajen tip I, III, VI, Laminin, Fibronektin, Nidojen	MMP-1, MMP-9, DIMP-1,
Süngerimsi tabaka	Kollajen tip I, III, IV, Proteoglikanlar	
<b>KORYON</b>		
Retiküler tabaka	Kollajen tip I, III, IV, Proteoglikanlar	
Bazal membran	Kollajen tip IV, Fibronektin, Laminin	
<b>TROFOBLAST</b>		
		MMP-9

Koryon, amniyondan kalın olmakla birlikte amniyonun gerilme kuvveti koryondan fazladır. Gebelik ilerledikçe plasentanın olmadığı bölgelerdeki trofoblastik villüsler geriler ve zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur, kollojen miktarı azalır. Kapalı bir serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm dilate olan serviksteki zarların yırtılması için gerekenden daha azdır (29, 30).

Amniyon ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amniyon sıvısı fetusun normal fonksiyonları, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortam yaratır. Fetal kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniyotik sıvı ayrıca fetusun solunum

sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetusun travmalardan korunmasını sağlar. Amniyotik sıvı ve membranlar vagina ve serviksten gelebilecek mikroorganizmalara karşı fetusu korurlar. Membranlar aynı zamanda prostaglandin (PG) gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidler için depodur (31).

## **2.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ**

### **2.2.1. TANIMI**

Erken membran rüptürü (EMR) veya amniorheksis fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının akmasıdır, böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm prematüre erken membran rüptürü (PPROM) denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PROM ve PPRM benzemektedir ama PPRM' da membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (19, 20, 32, 33).

Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR' de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Termde eylem, membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90' ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50' sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (20, 32).

### **2.2.2.İNSİDANSI**

EMR insidansı yansıttığı popülasyona, çalışma tipine (prospektif veya retrospektif), çalışma aralığına, tanı metoduna, tanı için gerekli latent periyodun uzunluğuna ve EMR tanısının konulduğu gebelik haftasına göre farklılık göstermektedir. Ancak şu söylenebilir ki bütün gebeliklerin %5-10' u EMR ile komplike olur (33, 34). EMR' nin %60-80' i term gebelerde, %20-40' ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir(33, 35). Term EMR sıklığı %8, preterm EMR sıklığı %3 olarak bildirilmiştir(36). Midtrimester EMR ise tüm gebeliklerin %0,6 - 0,7' sinde görülür (37).

EMR ile birlikte maternal morbidite de artmaktadır. Maternal komplikasyonların en sık nedeni koryoamnionittir. Genel obstetrik popülasyonda koryoamnionit insidansı %0,5-1,0 arasındadır. EMR olanlarda ise bu insidans %3,0-31 arasındadır (38).

### 2.2.3.ETYOLOJİSİ

EMR'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve birçok hipotezler ileri sürülmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda PEMR' ye neden olabilecek bazı etkenler belirtilmiştir. Bunlar genital yol enfeksiyonları veya bazı mikroorganizmalarla kolonizasyonu, mekanik zarar, sigara, bazı vitamin ve besin eksiklikleri, koitus, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte kanama ve plazminojen aktivasyonudur.

Maternal kilo, travma veya mekonyum ile EMR arasında ilişki bulunmamıştır (18-20,32,39,40). Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR' nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir (32). Polihidramnios da zarları aşırı gerip zayıflatabilir ve bu EMR' ye neden olabilir. Serklaj ve amniosentez gibi girişimler sonrası EMR görülebilir. İkiz gebeliklerde ve daha önce EMR öyküsü olanlarda EMR sık görülmektedir. Servikal yetersizlik olgularında zarlar bir süre vajen içine kabardıktan sonra sıklıkla yırtılır (19, 32).

### Enfeksiyon

PEMR'de en önemli nedenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. İltihabi olaylar membranlar zayıflatır ve rüptüre neden olur. PEMR ve preterm doğumun büyük kısmında amniotik sıvıda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir. Suçlanan organizmalar arasında N.gonorrhoeae, Grup B streptococcus, Bacteroides türleri, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis ve diğer muhtemel Mycoplazmalar bulunmaktadır (10, 19, 20, 41).

Bunlardan özellikle Chlamydia enfeksiyonu üzerinde çok durulmaktadır. Chlamydia'nın bizzat kendisi bazı zincirleme inflamatuvar olaylara sebep olmaktadır. İlk olarak polimorf nükleer lökositleri, Fosfolipaz A2' yi artırır, bu da artmış prostoglandin yapımıyla sonuçlanır. Bunun eylemi başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca fetal membranlara direkt toksik etkisi olabilecek sitotoksik maddelerin ve proteazların salınımına da sebep olur.

PEMR'de, olasılıkla asendan enfeksiyonla bakterilerin içerdikleri kollegenaz enzimi, membran kollegenaz aktivitesine ve dayanıklılığına etki ederek membran

rüptürüne neden olmaktadır. Bu, özellikle B grubu Streptokoklar, S.aureus ve Bakteriodes türleri için geçerlidir (19, 20, 32).

Birçok çalışmada bakteriyel vajinozis ile preterm doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur (19, 21). Yapılan bir çalışmada membran zedelenmesinde rüptüre neden olan proteazların rolü araştırılmıştır. Proteazlar eksojen (enfeksiyon yapan mikroorganizmalar) veya endojen kaynaklı (mekonyum, amnion sıvısı veya maternal doku) olabilir. Proteazların membranları zayıflatarak EMR' ye neden olduğu düşünülmektedir (18, 42).

EMR' li olgularda fetal kord immunglobulinleri olan IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. EMR' li olgularda immunglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen 72 saat içinde pik yapmaktadır. İmmunglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce enfeksiyon varlığını göstermektedir (19, 20).

#### **Vajinal pH:**

EMR ile ilgili görülen N.gonorrhoea, B grubu streptokoklar ve anaeroblar vajen pH' ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vajinal pH' ın 4,5' den yüksek olan olgularda PEMR riskinin vajinal pH' ın 4,5 veya altında olan olgulara göre arttığı bildirilmiştir (11, 14, 21, 20, 43).

#### **Vitaminler, mineraller ve beslenme faktörleri:**

Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar (33, 39, 44). Amniotik sıvıda antimikrobial ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko eksikliğinde, EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Bunun esansiyel proteinlerin yapımında bozukluklar, hücre ölümü indüksiyonu, anormal kontraksiyon paternleri, zarar görmüş prostoglandin üretimi ve vajinal enfeksiyonlara artmış eğilimden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kollajen maturasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilir (17, 19, 20, 39, 45).

#### **Sigara ve kanama:**

Sigara içen kadınlarda EMR ve PEMR daha sık görülmektedir. Bu doza bağımlı olup 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır (19). Sigara gebenin beslenmesini

olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immunitiyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin vazokonstriksiyon neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34 gebelik haftasından önce EMR, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder (12, 19, 20, 39). Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebelerde sigara içimi de varsa PEMR riski artmaktadır (19, 20).

### **Servikal yetmezlik:**

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkili olurlar. Böylece enfeksiyon ve PPROM riski artar. Ayrıca serklaj sonrası EMR görülebilir. Özellikle acil yapılan serklajda, korioamnionitis ve PPROM riski artmaktadır. Burada hem serviksin manüplasyonu hem de sütür materyaline ait yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşan inflamatuvar yanıt suçlanmaktadır (19, 20). İkinci trimesterde serviksin transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun <25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (11, 15, 16, 19).

### **Prolaktin düzeyi:**

Prolaktin EMR' li gebelerin koryonik membranlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Amnion sıvısındaki yüksek prolaktin düzeyi, membranların su ve elektrolit miktarlarında yaptığı değişiklikler ile membranın elastik kısmını bozmaktadır (20).

### **Diğer Faktörler**

Hekimlerin rutin klinik pratiklerinde sıkça karşılaştıkları bir soru da gebelik sırasındaki cinsel birlikteliğin EMR ve preterm eyleme sebep olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda koitus ile EMR ve PPROM arasında kesin neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir (12, 20, 39).

Etyolojideki diğer faktörlere bakacak olursak;

-Düşük sosyoekonomik durum

-Karın bölgesine veya uterusu künt travma

-β karoten, E ve C vitamini gibi nutrisyonel gereksinimlerin yeterince karşılanamaması

-Seksüel geçişli hastalıklar

-Konizasyon öyküsü

-Erken doğum öyküsü

-Aşırı gerilmiş uterus (polihidramnios, çoğul gebelik)

-Amniosentez veya serklaj girişimleri

-Daha önceki gebelikte EMR öyküsü. Özellikle 23-27.gebelik haftaları arasında böyle bir öyküye sahip olan hastaların %27' sinin erken doğum yaptığı ve bunların %13,5' inin Preterm EMR nedeniyle olduğu bildirilmektedir. (37, 38, 46).

Sonuç olarak, EMR antitesinin "neden" ve "nasıl" olduğunu tek başına açıklayabilecek bir sebep yoktur. Ancak şurası açıktır ki sebep olan faktörler yüzünden lokal membran alanlarında zayıflama olmakta ve bu da EMR ile sonuçlanmaktadır. Dahası, membranlar zayıfladığında beraberinde membran stresini artırabilecek bir faktör rüptüre sebep olabilir. Ancak kesin sebep veya sebepleri aramak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. EMR'nin yüksek tekrarılma sıklığından, patogenezin hala bir muamma olduğu anlaşılmaktadır.

#### **2.2.4. KOMPLİKASYONLARI**

Erken membran rüptürünün en önemli ve en sık görülen iki komplikasyonu prematürite ve enfeksiyondur. Diğer önemli komplikasyonlar arasında ise; umbilikal kord basısına ve kordon sarkmasına bağlı hipoksi ve asfiksi, pulmoner hipoplazi ve deformiteler, artmış sezaryen oranları ve ablasyo plasenta olarak sayılabilirler (47, 51).

##### **Prematürite**

Yapılan araştırmalar erken membran rüptürünün en önemli erken doğum nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur (49-53). Erken doğumlar ise neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaya devam etmektedirler. Araştırmalar neonatal ölümlerin %69-83'ünün preterm doğumlara sekonder olarak meydana geldiğini göstermektedir (54).

PPROM olgularının %50-60'ının konservatif tedaviye rağmen bir hafta içinde doğumla sonlandığı ve bu olguların %13-60'ında amnionit ve %4-12'sinde de ablasyo plasenta geliştiği bildirilmektedir (47).

Prematüritenin sonucu olarak karşımıza çıkan morbidite ya da komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriosus (PDA), yenidoğan yoğun bakım birimlerinde uzun kalış süreleri ve neonatal sepsis gibi sorunlardır. Gestasyonel yaş küçüldükçe bu komplikasyonların

görülme sıklığı artmaktadır (55-58). Respiratuar distres sendromu, PEMR sonrası görülen en yaygın ve en ciddi neonatal komplikasyondur. Sürfaktan eksikliğine bağılı olarak gelişen solunum yetmezliği tablosudur. Fetal akciğerlerde surfaktan sentezi 20-24. gebelik haftasında başlar ve 34-35. haftada yeterli seviyeye ulaşır. Amnion mayisinde lesitin/sfingomyelin (L/S) oranı iki ve ikinin üzerinde ise akciğer matürasyonu tamamlanmıştır ve RDS riski yoktur veya çok düşüktür. Prematüre bebeklerde tek başına çok ciddi bir sorun olan RDS; neonatal mortalitenin yanı sıra, eşlik edebilecek intrakranial kanama, perinatal asfiksi, nazokomial sepsis, patent duktus arteriosus, kronik akciğer hastalığı ve nörogelişimsel sorunlarla da yakından ilgili olup, morbiditeyi artırmaktadır (60). Kronik akciğer hastalığı; postnatal 28.günde veya postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen ya da mekanik ventilasyon gereksiniminin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (61). Bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığının ağır pulmoner hasarı ile giden formudur. İntraventriküler kanama özellikle doğum ağırlığı 1500 g'ın altında ve 35. gestasyonel haftadan önce doğan prematürelerin sorunudur. EMR olan olgulardaki IVK sıklığı %24 olarak bildirilmiştir. IVK' da kanamanın ciddiyeti nörolojik prognozu belirlemektedir. Ağır kanamalarda mortalite yüksektir, yaşayanlarda ise yüksek oranda motor-mental retardasyon meydana gelmektedir. Tanıda kullanılan en pratik ve non-invaziv yöntem transfontanel ultrasonografidir (62, 63). Nekrotizan enterokolit, immatür intestinal sistemde vasküler, mukozal ve toksik nedenlerin yol açtığı hasarlanmadır. Mortalitesi %9-28 oranlarında olan acil bir tablodur. ROP, prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış olan retinalarında görülen bir oksidan hasar hastalığıdır. Erken membran rüptürü bebeklerinde %27-32 oranında görülmekte ve bunların %17' si görme kaybı ile sonuçlanmaktadır (63). Erken neonatal sepsis; ilk 7 günde ortaya çıkan, fulminan gidişli ve yüksek mortalite riski (%20) taşıyan sistemik enfeksiyondur. En önemli risk etkenleri; düşük doğum ağırlığı, prematürite ve erken membran rüptürüdür. Enfeksiyöz etkenler intrauterin dönemde fetusa sıklıkla annenin genital traktusundan asendan yolla ulaşmaktadırlar. Sepsis tanısı, kan kültüründe üreme, klinik ve laboratuvar bulgularla konur (62, 63). Laboratuvar bulgularından prokalsitoninin ve CRP değerleri önemli yer tutar. Neonatal enfeksiyon veya neonatal sepsise prokalsitoninin yanıtı, CRP'den ortalama olarak bir gün daha erkendir ve enfeksiyon sonrası prokalsitonin düzeyi CRP düzeyinden daha çabuk düşmektedir. Prokalsitonin değeri normalde, hayatın ilk 48 saati içinde yükselmektedir ve enfekte olmayan bebeklerde 53.2 ng/ml gibi yüksek prokalsitonin değerleri ölçülebilmektedir. Postnatal 48 saatten sonra bu

değerden yüksek olan değerler patolojik olarak kabul edilmektedir (65, 66). Değerli bir enfeksiyon göstergesi olan prokalsitonin yenidoğan enfeksiyon tanısında önem kazanmıştır ve CRP' den daha üstün bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (65).

### **Enfeksiyon**

PPROM' un, prematürite ve prematüritenin neden olduğu neonatal problemler dışında en önemli diğer komplikasyonu enfeksiyondur. Preterm doğumların %30'undan sorumlu olan PPRM' a koryoamnionitin eşlik etme riski çok yüksektir (67). Uterin kavite, fetal membranlar ve plasentanın enfeksiyonu olan koryoamnionit; term doğumların %1-5'inde görülürken, preterm doğumlarda ise gestasyonel yaşla ters orantılı olmak üzere %25-48 arasında görülmektedir (56, 68). Fetal membran rüptürü ile fetusu dış çevreden koruyan bariyer ortadan kalkar ve vajendeki enfeksiyöz etkenler asendan yolla uterin kaviteye ulaşarak koryoamnionit ve fetal enfeksiyona neden olurlar (56). Koryoamnionit, fetal prognozu çok kötü etkiler ve neonatal morbidite ve mortaliteyi artırır (66). Fetus ve yenidoğanlarda koryoamnionit varlığında prematürite, neonatal sepsis, pnömoni, respiratuar distres sendromu ve mortalite riski 2-4 kat artmıştır. Koryoamnionit, annede septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon, yetişkin tipi respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir (56).

EMR varlığında, yenidoğanda da enfeksiyon riski artmaktadır. (%1.4) Koryoamnionitis gelişmişse bu oran %8.7 çıkar (69). Yenidoğanda enfeksiyon riski prematüritede, maternal B grubu streptokok kolonizasyonunda ve erkek fetuste artmaktadır. Yenidoğanda 34. gebelik haftasının altında latent period ile enfeksiyon insidansı arasında pozitif bir korelasyon yok iken, termdeki gebelerde 72 saatten uzun süren latent period varlığında perinatal morbidite ciddi şekilde artmaktadır. Maternal enfeksiyona neden olan aynı organizma konjenital pnömoni, sepsis veya menenjit oluşturabilir (70, 71).

### **Fetal distres:**

Malprezentasyon varlığında EMR ile umbilikal kord prolapsusu riski artmaktadır. Ayrıca oligohidramniosla bağlı olarak prolapsus olmaksızın da kord basısı olabilir. Bu komplikasyon, eylem öncesinde veya sırasında meydana gelebilir. Ablasyo placentae da fetal distres yapabilir (72).

### **Pulmoner hipoplazi ve fetal deformiteler:**

Normal akciğer gelişimi ve normal solunum hareketleri için yeterli amnion sıvısı gereklidir. Özellikle 22. gebelik haftasının altında ve uzun süren oligohidramnios olgularında pulmoner hipoplazi gelişebilir. Oligohidramniosun ortaya çıkardığı bası ile abdomen diafragmayı yukarı iter, akciğer kompresyonu meydana gelir ve fetal akciğer sıvısı boşalır. Bu sıvının azlığı ve yokluğunda akciğer maturasyonu sağlıklı olmaz (72, 73).

EMR'nin latent periodu ve oligohidramniosun derecesi ile ilgili olarak fetal deformiteler meydana gelebilir. En çok ekstremiteler kontraksiyonları görülür. Ancak EMR ilk trimesterde oluşmuş ise, multiple ciddi fetal deformiteler görülebilir (72, 73).

### **2.2.5.TANISAL YAKLAŞIMLAR**

EMR tanısı öykü, klinik bulgular ve bazı spesifik testlerin beraber kullanılmasıyla %90'a yakın oranda konulabilmektedir.

#### **Öykü**

Öyküdeki, vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, %90 olguda EMR'yi belirtir ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. Ancak aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırma, servikal ve vajinal bol akıntı ile de oluşabileceği de unutulmamalıdır.

#### **Steril Vajinal Spekulum Muayenesi**

Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vajinal muayenede vajen arka fornikte sıvı biriktiği görülür. Ancak EMR, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsava manevrası yapılırsa servikal kanaldan vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır ama çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (19, 20, 33, 44). Serviksin dijital muayenesi, PPRM tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayenenin bile, amnionitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir (19).

### **Ultrasonografi**

Uygulanabilirliği ve yan etkisinin olmamasından dolayı EMR tanısında sık kullanılmaktadır. Aynı zamanda fetal prezentasyon, gestasyonel yaş ve tahmini fetal ağırlık değerlendirilir. Spesifik olmamasına karşın, azalmış sıvı volümü EMR tanısını destekler. Özellikle fetal üriner sistem anomalileri ve intrauterin gelişme geriliği olmayan bir olguda izole olarak oligohidramniosun saptanması EMR açısından kuvvetle ilişkili bir bulgudur. Amnion sıvısının normal olması, EMR tanısını dışlamaz (19).

### **Vajinal-servikal kültür**

Vajinadan alınan örneklerin kültürü yapılarak enfeksiyon ajanları saptanabilir.

### **Nitrazin Testi**

EMR tanısı, her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. En çok kullanılan, vajinal pH ölçümüdür. EMR şüphesi olan olgularda vajinal sıvının alkali özellikte olduğunun gösterilmesi esasına dayanır. Gebelikte normal vajen pH'ı 4,5-6,0 arasında değişir. Amniotik sıvı pH'ı ise 7,1-7,3' dür. PH tayini için nitrazin kağıtları kullanılabilir. Kağıtlara sodiumdinitrophenyl ozanaphtholdisulfonate fikse edilmiştir. PH 6,5 üzerinde ise rengi sarı yeşilden koyu maviye çevrilir. Ortamda kan, semen, vajinal enfeksiyon, alkali antiseptikler ve ender olarak alkali idrar varsa yalancı pozitiflik %1-17 arasında değişir. Yalancı negatiflik oranı %3-5 arasındadır ve uzamış EMR'de görülebilir (10, 19, 20, 32).

### **Ferning (Eğrelti otu) Testi**

Amniotik sıvının kristalizasyonu da EMR tanısında kullanılabilir. Vajen arka forniksten kuru bir pamuklu çubukla alınan sıvı örneği bir lam üzerine yayılarak 5-7 dakika kurutulur, sonrasında mikroskop altında amniotik sıvının tipik eğrelti otu manzarası (ferning), %85-98 oranında görülür. Servikal mukusta daha yaygın ve çiçeksi görünümdeki fern paterni ile yanlış pozitif sonuç verebilir. Fern testi mekonyum, vajinal pH' da değişiklikleri ve kan:amnion sıvı oranı 1/5 oluncaya kadar etkilenmez. Kan, nemiendiriciler, vajinal akıntılar yanlış negatif sonuç verebilir (10, 19, 20, 32).

### **İntraamniotik boya enjeksiyonu**

İntraamniotik boyama testleri ise fetusu boyamaları, mekonyumu maskelemeleri ve fetuse zararlı etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Çoğunlukla indigo carmine

amniosentez yolu ile verilip transservikal boyanma izlenir. Metilen mavisi yeni doğanda hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi yaptığı için kullanılmaz (19, 20).

Normalde vajen sıvısında bulunmayıp amnion sıvısında bulunan maddelerden prolaktin, diamino-oksidad, AFP ve fibronektinin, vajen sıvısında saptanması ile EMR tanısı konulabilir (10, 19, 20).

Yapılan bir çalışmada, özellikle AFP için geliştirilen anti AFP monoklonal antikor kitleri ile EMR tanısında duyarlılık %98, nitrazinde %77, ferningde %62 bulunmuştur. AFP testi, kandan etkilenmekte ancak idrar ve semenden etkilenmemektedir (10).

### **IGFBP-1 (Protein-1' e bağlanan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) ve Plasental alfa mikroglobulin (PAMG-1) :**

PPROM tanısında hatalı pozitiflik oranını düşürmek için test amniotik sıvıdan diğer fizyolojik sıvılara oranla (maternal kan, vajinal sekresyon, seminal sıvı gibi) daha çok bulunan bir protein tanımlanmalıdır. IGFBP-1 ve plasental alfa mikroglobulin (PAMG-1) bu kriterleri tam olarak sağlamaktadır ve sırasıyla Actim Prom Test ve çok yeni geliştirilmiş Amnisure ROM test olarak bilinmektedirler (74-77).

IGFBP-1, fetal karaciğer ve desidua tarafından üretilen 28kDA da bir proteindir. IGFBP-1, amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur, seminal sıvı plazma, idrar ve maternal kanda yoktur (76). Amniotik sıvıdaki konsantrasyonu gestasyonel yaş ile artmaktadır. Gebeliğin erken döneminde 27ng/ml iken termde 145.000 ng/ml olmaktadır. Halbuki maternal kan konsantrasyonları 58 ile 600 ng/ml arasında değişmektedir. Actim PROM test 25 ng/ml'lik düşük algılama limitine sahiptir. Sensivitesi %74' ten %100 ve spesifitesi %77'den %98,2'ye değişiklik gösterir. Yani test amniotik sıvıya spesifiktir ve mikro yırtıklar tanı koymaya yardım edecek kadar sensitiftir. Bu test klinik kullanımda 10 yıldan fazladır genişçe yer almaktadır (9).

Kullanımı giderek artmakta olan diğer bir tanısal test “Amnisure” (Amnisure International LLC, Cambridge, MA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış, gebe kadınların vajinal salgularındaki amniyotük sıvının in vitro tespiti için kullanılan hızlı, alet gerektirmeyen nitel immünokromatografik minimal invazif bir testtir. Yatak başı uygulanabilen ve yaklaşık 5-10 dakikada sonuç veren bu test, amnion sıvısında yüksek düzeyde (2000-25000 ng/mL), maternal kanda ise düşük konsantrasyonlarda (5-25 ng/mL) bulunan, 34-kDa ağırlığındaki plasental alfamikroglobulin-1'i servikovajinal sekresyonda saptamaya yöneliktir.

Normalde servikovajinal sekresyonda çok düşük miktarlarda (0.05-0.2 ng/mL) PAMG-1 bulunur. Amnion sıvısında bu miktarın yaklaşık 1000-10000 katı bulunduğundan bu belirteç, preterm EMR tanısı için kullanıma oldukça uygundur. Bu testin preterm EMR tanısında duyarlılığı %99, seçiciliği %100' dür. Tüm gestasyonel haftalarda kullanılabilir, ayrıca semen, idrar, kan ve vaginal enfeksiyonlardan etkilenmez. Vajinal enfeksiyon ve kan kontaminasyonu durumlarında, PAMG-1 düzeyi 3 ng/mL'yi aşamaz ve sensitivite eşik değeri 5ng/mL olduğundan yalancı pozitifliğe neden olmaz. 11-42. gestasyonel haftalarda kullanılabilen ve konvansiyonel kombine klinik testlere göre (nitrazin, ferning, vaginal sıvı varlığı), EMR tanısında daha iyi sonuçlar vermektedir (77, 78). Zamanla bu gibi non-invazif testler, geleneksel klinik değerlendirme ve amnion-boya testinin yerini alabilir (75, 77).

### **2.2.6.TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Fetal membranlar asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür. Membran rüptürü tanısı konulduğunda, asendan enfeksiyon riskinin, prematürite kaynaklı risklerden fazla olması durumunda doğum önerilmektedir. PROM term olgularda meydana gelirse doğum eylemi genellikle spontan olarak 12-24 saat içinde başlar veya doğum indüksiyonu başlanır.

Ancak PPROM olgularında durum daha farklıdır tedavi daha çok bireysel olarak planlanmalıdır (79). PPROM olgularında başlangıçta tanının konfirmasyonuna odaklanılmalı, gestasyonel yaş doğrulanarak fetal iyilik hali dökümanite edilmelidir. Anne ve fetus açısından kritik olan gebelik yaşıdır. Gebelik yaşı, son adet tarihi ve özellikle erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografi bulguları ile kesin olarak belirlenmelidir. Ancak oligohidramnios bağlı olarak biparietal çap (BPD) ve karın çevresi (AC) normalden daha küçük ölçülebilir. Oluşabilecek hataları önlemek için BPD ve AC'nin yanı sıra femur (FL) ve humerus (HL) uzunluğu ölçümleri de yapılmalıdır (101).

Doğum yöntemine karar verirken, gestasyonel yaş, prezentasyon ve servikal muayene göz önünde bulundurulmalıdır (80). İntra-amniotik enfeksiyon (koryoamnionit), güven vermeyen fetal iyilik hali testleri, ve aktif doğum eyleminin başlaması ppromda izlem yaklaşımı için kesin kontrendikasyon olarak sıralanabilir.

Koryoamnionitin klinik tanısı, fetal taşikardi, maternal taşikardi, maternal ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), ve/veya uterin hassasiyetin varlığı ile konur. Steril spekulum muayenesinde servikal ostiumdan püy niteliğinde sıvı sızıntısı da tanıyı konfirme eder. Amnion

sıvısında artmış beyaz küre, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH), azalmış glikoz seviyesi ile direkt ve kesin tanıya götürecektir olan pozitif gram boyama veya amnion sıvı kültürü incelemeleri için amniosentez yapılabilir. Ancak amniosentez ile tanı preterm EMR ile başvuran her kadında standart prosedür olarak kabul edilmemektedir. Uygun gestasyonel haftalarda (>34 hafta) izleme devam edilmesi, asendan enfeksiyon riski, prematüriteye bağlı komplikasyon oranlarının düşük olması ve antenatal kortikosteroid kullanımının kanıtlanmış faydasının olmaması nedeniyle rölatif olarak kontrendike kabul edilebilir. Halen preterm EMR tedavisinde görüş birliğine varılamamış birçok konu bulunmaktadır (79). Genel kural olarak preterm EMR nedeniyle izlem yaklaşımı uygulanan gebeler, oluşacak enfeksiyon, kord prolapsusu, umbilikal kord kompresyonu ve plasenta ablasyonu gibi komplikasyonlar öngörülemez için mutlaka hospitalize edilmelidir (81). Genellikle, amnion sıvı birikimini ve uteroplasental perfüzyonu sağlayabilmek için cinsel ilişki yasağı, vaginal duş ve tampon yasağı ile birlikte modifiye yatak istirahati önerilir. Seçilmiş vakalarda (72 saat boyunca stabil seyretmiş, hastaneye yakın yerde yaşayan, günde iki kez ateşini ölçecek, haftalık kontrollere gelebilecek, yatak istirahati ve diğer önerilere uyum gösterecek hastalar) ayaktan tedavi düşünülebilir. Ancak bu koşullara uyan hastalarda da ayaktan tedavi yaklaşımının, maternal ve fetal potansiyel riskleri vardır ve maliyet açısından da faydaları net değildir (81, 82).

EMR'de tedavi yaklaşımında, bekle gör prensibinden, doğumun acilen gerçekleştirilmesine kadar geniş bir yelpazede seçenekler mevcuttur. Bu yaklaşımı belirleyen en önemli parametrelerden birisi de gebelik haftasıdır. Preterm EMR'de tedavi yaklaşımını haftalara göre ayrı ayrı kategoride inceleyebiliriz:

### **36. Gebelik Haftasından Sonra Meydana Gelen EMR'ye Yaklaşım**

36. gebelik haftasından sonra meydana gelen EMR'de genel yaklaşım >3 cm servikal dilatasyon, koryoamnionit şüphesi, vajende grup B streptokok kolonizasyonun varlığı, non reaktif NST veya kötü biyofizik profil (<6), oligohidramnios, mekonyumlu amnion gelişi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve preeklampsi gibi durumlar söz konusu ise beklenmeden doğumun gerçekleştirilmesidir. Bunun dışındaki hastalarda belirli bir süre izlem yapılabilir. Bu süreyi birçok merkez 12 saatle sınırlandırmıştır. Bu sürenin uzaması söz konusu ise doğum indüklenmelidir. İndüksiyon amacıyla oksitosin veya prostaglandinler kullanılabilir (83).

### **32-36 Haftalar Arasındaki EMR' ye Yaklaşım**

Bu haftalar arasında oluşan EMR'de şiddetli perinatal morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür. Bu olgularda fetal akciğer matürasyonunu uyarmak için kortikosteroid yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. Bir çalışmada 34-36. gebelik haftaları arasında gelişen EMR'de konservatif tedavi ve agresif tedavi karşılaştırılmış ve konservatif tedavi grubunda amnionit riskinin arttığı (%16' ya karşı %2) ve maternal hospitalizasyon süresinin uzadığı (5,2 güne karşın 2,6 gün) saptanmıştır (84). Bu olgularda kan ve mekonyum ile kontamine olmamış olan amnion sıvısının fetal pulmoner maturite tayini açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Amnion mayii ya spekulum muayanesi sırasında göllenen sıvıdan ya da amniosentezle elde edilebilir. Bu amaçla amnion sıvısında phosphotidil gliserol tayini, surfaktan/albumin oranına göre floresan polarizasyon, lesitin/sfingomyelin oranı ve lamellar cisimcik tayini gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak her olguda bu testleri yapmak pratik olmadığından bu konuda özellikle 32-33. gebelik haftaları arasındaki PPRM' lu gebelere yaklaşım açısından pratik bir rehber olacak çalışmalar yapılmalıdır.

Pulmoner immatürite şüphesi olan veya pulmoner matürite testi için amniotik sıvı örneği alınamayan olgularda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla kortikosteroid yapılmalı, uygun antibiyotik başlanmalı ve yakın fetal monitorizasyon ile takip edilmelidir. Bu arada korioamniotin klinik bulguları da gözden kaçırılmamalıdır (83, 85). Fetal akciğerler matür ise term olgular gibi tedavi edilmelidir.

Profilaktik tokolizle gebeliğin kısa süreli uzatılması; kortikosteroidlerin etkinliğinin ortaya çıkmasına ve antibiyotiklerin subklinik desidual enfeksiyonu tedavi etmek için zaman kazanmasına yardımcı olur. Günümüzde preterm EMR' li olgularda tokoliz kullanımı için kontraendikasyon yok ise sadece steroid kullanımı için 48 saat süre kazandırmak amacı ile önerilebilir. Daha uzun tokolitik tedavi önerilmez (46).

### **23-31. Gebelik Haftaları Arasındaki EMR' ye Yaklaşım**

32. gebelik haftasından önceki olgular hekimler açısından en zorlayıcı grubu oluşturmaktadır. Bu haftadan önceki olgularda amaç, mümkün olduğunda gebelik süresini uzatmak ve böylece gestasyonel yaşa bağlı morbiditeyi en aza indirmeye çalışmaktır. Yine de bütün çabalara karşın belirli bir latent periyod sonrasında doğum gerçekleşecektir. Özellikle amniyon mayi indeksinin azaldığı olgularda latent periyod süresinin kısaltıldığı ancak amnionit riskinin arttığı bildirilmiştir (86). Yine de amniotik sıvı ölçümünün olgularda konservatif tedavi kararı verilmesinde prediktor olarak

kullanılmaması önerilmektedir (87). Konservatif tedavi esnasında hastalar erken doğum bulguları, amnionit, kordkompresyonu, ablasyo plasenta ve fetal distres açısından dikkatle takip edilmelidir. Bu dönemde PPRM olgularında %32-76 oranında fetal distress geliştiği bildirilmiştir (88). Bu yüzden bu olgular yatak istirahatına alınmalı ve fetal iyilik hali günlük olarak değerlendirilmelidir. 38°C veya üstü ateş, lökositoz, uterin hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi olması durumunda koryoamnionit düşünülmeli ve gebelik sonlandırılmalıdır. Şayet bulgular birbiri ile uyumsuz ise amniosentez ile amniotik mayinin değerlendirilmesi bilgi verici olabilir. Özellikle amnion mayii glukoz konsantrasyonunun 16-20 mg/dl' den daha düşük olması, gram boyamanın (+) olması, İnterlökin (IL-6) düzeyleri yüksek olması ve amniotik kültürde üreme olması enfeksiyon lehinedir. ablasyo plasenta, intrauterin enfeksiyon, kord basısı ve fetal distress gelişmezse gebelik 34. haftaya kadar takip edildikten sonra, 32. haftaya ulaşmış gebeliklerde ise fetal akciğer maturasyonunun geliştiği konfirme edildikten sonra gebeliğin sonlandırılması en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir (83).

### **23. Gebelik Haftasından Önce Gelişen EMR Olgularına Yaklaşım**

Bu olguların yaklaşık yarısı membran rüptüründen sonraki 1 hafta içinde doğurmaktadır. Bu olgularda; koryoamnionit, endometrit, rest plasenta, doğum sonrası kanama, sepsis gibi riskler anne hayatını tehdit eden durumlardır. Özellikle 24.gebelik haftasından önce doğan fetüslerde en önemli problem pulmoner immatüredir. 24.gebelik haftasından sonra alveolar büyüme, postnatal gelişim için yeterli desteği verebilme potansiyeli kazanmaktadır (89).

Olguların yaklaşık 1/5'inde gebelik 1 ay daha devam eder. Ancak bu grup hastalarda konservatif takiple daha sonra yaşayabilen yeni doğanlarda motor gelişim problemleri, serebral palsi, kronik akciğer hastalıkları, hidrosefali ve mental retardasyon gibi ciddi problemlerin söz konusu olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle, bu şartları taşıyan bir olgu ile karşılaşıldığında aileye doğumun hemen yaptırılması ile konservatif tedavinin getirebileceği riskler açıkça anlatılmalı ve ailenin de tercihi dikkate alınarak karar verilmelidir. Eğer aile gebeliğin sonlandırılmasını tercih ederse ya dilatasyon yapıldıktan sonra gebelik boşaltılmalı ya da prostaglandin ve oksitosin ile doğum indüklenmelidir (83). Gebeliğin devamına karar verilirse bekle ve gör politikası uygulanır.

Yapay olarak membranları onarmak ve amnion sıvı sızıntısını durdurmak için intraamniotik platelet enjeksiyonu ve kryopresipitat (amniopatch), servikal kanalı

mühürleme, fetoskopik lazer koagülasyon gibi birçok teknik geliştirilmeye çalışılmıştır (90, 91). Ancak bu amaca yönelik etkin ve güvenli bir yöntem halen bulunmamaktadır.

### **Antibiyoterapi**

Konservatif tedavi süresince PPRM' da antibiyotik kullanımının asıl hedefi bu grupta ciddi risk oluşturan neonatal morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Profilaktik antibiyotikler; hem antenatal ve postnatal dönemde yenidoğanı enfeksiyonlara karşı korudukları, hem de intrauterin desidual enfeksiyon gelişimini önledikleri için gebelik süresinin uzamasına neden olurlar. Böylece de prematürüteden kaynaklanan komplikasyon sıklığını azaltırlar (12, 20, 92).

Tedavi şeması şöyle özetlenebilir:

1. Agresif intravenöz başlangıç tedavisi: 48 saatlik bir süreyi kapsar. Bu amaçla günde 4 kez Ampisilin 2 gr veya günde 4 kez Eritromsin 250 mg olacak şekilde intravenöz tedavi başlanır.

İdame tedavisi: Genellikle 5 gün süren sınırlı oral tedavi şeklindedir. Burada günde 3 kez Amoksisilin 250 mg veya günde 3 kez Eritromisin 250-500 mg (333 mg enterik kaplı eritromisin) uygulanabilir.

2. 24 saat süre için günde 4 kez 1 gr. intravenöz Ampisilini takiben günde 4 kez oral 500mg Ampisilin kapsül, Penisilin allerjisi varsa günde 4 kez 500mg Eritromisin uygulanabilir (93).

Ampisilin özellikle grup B streptokoklar, birçok aerobik gram-negatif basiller ve bazı anaeroblar üzerine etkilidir. Azitromisin özellikle koryoamnionitinin önemli nedenlerinden olabilen genital mikoplazmaları hedef alır ve 1 gr. tek doz azitromisin neonatal konjunktivit ve pnömoninin önemli bir nedeni olan Chlamydia trachomatisi ekarte eder (99).

Profilaktik antibiyotik kullanımında nekrotizan enterocolit insidansının artırmasından dolayı Amoksisilin-Klavulonik asit kombinasyonu önerilmemektedir (46).

Antibiyotik tedavisi ile respiratuar distress sendromu, evre 3-4 Necrotizan enterocolit, patent ductus arteriozus, kronik akciğer hastalıkları, neonatal grup B streptococcus sepsisi, Amnionit ve Pnömoni gibi hastalıklarda azalma olduğu gözlenmiştir. (36, 93)

## **Tedavide yeni yöntemler**

PPROM'da tedavide temel yaklaşım prematür doğumu engellemek, bu arada fetus ve anne için enfeksiyon riskini azaltmak, amniotik sıvı kaybını ve fetal distres gelişimini önlemektir. Bu nedenle, membran rüptürünü izleyerek yatak istirahati, tokolitik ajanlar ve antibiotikler verilebilir. Enfeksiyonu engellemek her zaman kolay değildir. Bundan dolayı sürekli vajinal kateterler kullanılarak, bununla antiseptik solusyonlar uygulayarak aşağı genital sistem yıkanması yapılabilir. (%0,5 polivinilpirolidon iyot solusyonu 20 ml/saat) Bu uygulama fetuste geçici TSH artışı yapabilmektedir (73).

Amnion kaybını azaltmak için korion, desiduaaya fibrin aplikasyonu ile yapılandırılabilir. Bu teknik, serklajdan sonra uygulanabilir, ama başarı oranı yüksek bulunmamıştır. Servikal bir kateterle antibiotiklerin amnioinfuzyonu denenmiştir. Yine aynı kateterle 10-20 ml serum fizyolojik amniotik kaviteye verilebilir. Teorik olarak başarılı görülen bu işlemler için halen başarılı olduğunu açıklayan yayınlar yoktur. Bu yöntem, Japonya'da uygulama alanı bulmuştur. PROM-FENCE adlı, üç kanallı bir kateterle, uterus kavitesi imipenem ile irrigé edilir (72, 73, 94).

## **Antenatal Kortikosteroid Kullanımı**

1. Betametazon intramüsküler 24 saatte bir 2 doz 12mg ,
2. Deksametazon intramüsküler 6 mg 12 saatte bir 4 doz verilmelidir (46).

Fetal membranları intakt, 34. gestasyonel haftadan küçük, erken doğum eylemindeki gebelerde antenatal glukokortikoid kullanımının RDS, IVH ve nekrotizan enterokolit (NEC) insidansını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (81, 82).

Kortikosteroidler intraventriküler kanamanın önlenmesinde de etkilidir. 26-34. gebelik haftaları arasında oluşan PPRM olgularında yapılan randomize çalışmalarda, ağır intra ventriküler kanama insidansının kortikosteroid uygulanan olgularda %15' ten %3' e düştüğü gösterilmiştir (95).

İlk dozdan 24-48 saat sonra maksimum fayda sağlamakla beraber, etki 7 gün sonrasında kaybolur. İlacın verilmesini takiben 4-6 saat içinde klinik fayda sağlanabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. 32. gestasyonel haftaya kadar olan preterm EMR olgularında benzer faydalar gösterilmiştir. Ancak, gebeliğin 32 ve 34 hafta arasında erken membran rüptürü ile komplike gebeliklerde benzer yararlı yanıt göstermek için yeterli kanıt yoktur. Ayrıca bazı yüksek riskli gruplar dışında, 34. gestasyonel hafta sonrasında rutin kortikosteroid kullanımının fayda sağlayabileceğine dair de kanıt yoktur. Ek fayda sağlayabileceğini gösteren tutarlı kanıtlar olmaması ve

olası uzun dönem nörogelişimsel ve fetal büyüme üzerine olabilecek yan etkilerden dolayı, steroidlerin tekrar dozları rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 28-32. haftadan önce steroid tedavisi tamamlandı ise tek kurtarma dozu yapılabilir (96, 97).

### **Tokoliz**

Tokoliz kullanımı için preterm EMR rölatif kontrendikasyondur. Bazı ajanlar doğumu 24-28 saat geciktirebilse de bu süreden daha fazla etkin olabilecekleri ve uzun dönem perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltabilecekleri konusunda kesin kanıt yoktur (81, 98). PPROM' da tokolizin faydaları sınırlı olup ancak steroid tedavisini tamamlamak veya hastanın üst merkeze transferi için zaman kazanmak amacı ile kullanılmalıdır.

## **2.3. KORYOAMNİYONİT**

Membranların uzun süre rüptüre kalmasının en büyük riski maternal veya fetal enfeksiyondur. Preterm doğumların %30' undan sorumlu olan PPROM' da koryoamnionitin eşlik etme riski çok yüksektir (67). Koryoamnionit veya intraamniotik enfeksiyon genellikle membran rüptürünün başlattığı ve asendan polimikrobiyal bakteriyel enfeksiyonun sebep olduğu korion ve plasental membranların akut enfeksiyonudur ve genellikle uzamış erken membran rüptürü sonucu görülebileceği gibi uzamış eyleme bağlı olarak da görülebilir. Geniş bir mikroorganizma grubu koryoamnionite sebep olabilir.

Bu tabloya genellikle kadın alt genital yolda %70' in üzerinde bir oranla bulunan Ureaplasma ve Mycoplasma hominis sebep olur (101). Seyrek oranda da olsa hematojen yolla gerçekleşebilecek enfeksiyona sebep Listeria monocytogenestir (102). Anaerobik mikroorganizmalar (Gardnerella vaginalis), enterik Gram (-) basiller ve GBS diğer sık nedenlerdir. Anaerobik mikroorganizmalar pretermelerde, termlerden daha sık görülür (104). Hematojen, transplasental geçiş, amniosentez veya koryon villüs örnekleme sonrasında iatrojenik enfeksiyöz nedenler daha az görülür (104).

Bakteriler uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, yeterli miktarda endotoksin salgıladıklarında maternal ve fetal inflamasyon cevabını tetikleyerek membranların rüptürü, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara yol açarlar. Kısaca bu inflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriümden ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar. İntraamniotik

enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır (104-106).

Son zamanlarda okült (sessiz) koryoamniyonit şu ana kadar açıklanamamış membran rüptürü ve preterm eylem vakaları için olası bir neden olarak ortaya konmaktadır. Spesifik olarak yenidoğan sepsisi, respiratuvar distress, intraventriküler kanama ve serebral palsi; koryoamniyoniti olan annelerin bebeklerinde daha yaygın olarak görülmektedir (107).

Klinik olarak koryoamniyonit tanısı; uterin hassasiyet ve irritabilite, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20.000/mm<sup>3</sup>'nün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk' nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulur (109). Özellikle membran rüptürü gibi koryoamnionit oluşumu için bir risk faktörünün varlığı tanıyı güçlendirir (106).

Klinik koryoamniyonit; doğum eylemi ( lökositoz, taşikardi, uterus hassasiyeti ve epidural analjezi uygulanmış hastalarda görülebilen ateş), plasenta dekolmanı (uterus hassasiyeti ve taşikardi ile aynı anda genelde vajinal kanama olması) ve her türlü enflamatuvar/enfeksiyöz olaylar ile karışabileceğinden bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Eylem sırasında veya membran rüptürünü takiben görülen maternal ateş genel olarak aksi ispat edilene kadar koryoamniyonite bağlanır. Sadece maternal lökositoz varlığı koryoamniyonit tanısı için güvenilir bulunmamıştır.

C-reaktif protein akut faz reaktanlarının prototipidir (97). Normal insan serumunda 0,5 mg/dl gibi düşük bir değerdeyken enflamasyonun ortaya çıkmasından yalnızca 6 saat gibi kısa bir süre sonra serum düzeyi yükselmeye baslar. 24 saat içinde 24 kat artabilir. Yapılan bir çalışmada 22. gebelik haftasından sonra, sorunsuz gebelerde CRP düzeyi 0,7-0,9 mg/dl olarak bulunmuş ve %95 oranında 1,5 mg/dl' den az olduğu belirtilmiştir. Gebe olmayanlara göre yüksek olan bu değerlerin doğum öncesinde özellikle arttığı görülmüştür. Birçok çalışmada yükselmiş serum CRP seviyesinin intrauterin enfeksiyonla ve preterm erken membran rüptürü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (109-111).

Yüksek Lipopolisakkarit binding protein (LBP), ICAM-1 ve IL-6 seviyeleri de PPRM' un tespitinde rutin klinik pratikte kullanımı uygun olmasa da koryoamnionit ile ilişkilendirilmiştir (92, 112).

Şayet maternal bulgular, fizik muayene ve laboratuvar bulgular birbiri ile uyumsuz ise ve koriyoamnionit tanısından emin olunamıyor ise amniosentezle intraamniotik enfeksiyon araştırılabilir.

Amniosentez ile elde edilen amnion mayide bakılacak bazı parametreler (glikoz, IL-6, matrix metallaproteinaz, lökosit esteraz) koryoamnionit tanısında kullanılabilir. Amnion sıvı kültürü tanıda güvenilirdir. Fakat sonuçların elde edilmesi 3 gün kadar sürebileceğinden koryoamnionit tanısında kullanışlı değildir (106).

Gram boyama ve amnios mayi kültürü arasında sonuçlar açısından çok fazla fark olmaması ve çabuk netice vermesi nedeniyle doğrudan gram boyama testi tercih edilmektedir (113, 114).

Histolojik koryoamnionit histopatolojik tanısı plasentanın amniotik membran ve koryonun akut histolojik değişiklikleri ve warton jeli ve umbilikal ven duvarındaki lökosit infiltrasyonu ile karakterize funisit tablosunun gösterilmesi ile konulur (115). Semptomlar intraamniotik enfeksiyon düşündürürken plasental patoloji tanıyı desteklemeyebilir. Klinik koryoamniyonit tanısı konulan 139 gebe ile yapılan bir çalışmada vakaların üçte birinde histolojik bulgular koryoamniyonit ile uyumlu değildi (116). Ters olarak histolojik olarak gösterilen plasental inflamasyon varlığı her zaman enfeksiyöz mikroorganizmalar ile ilişkili olmayabilir. Histolojik enflamasyon varlığında amniyotik sıvı kültüründe üremenin olmadığı durumlarda, optimal olmayan tetkik alımı, mikoplazma gibi üretimin zor olduğu mikroorganizmaların varlığı, intrapartum antibiyotik kullanımı veya enfeksiyöz olmayan enflamasyon nedenleri düşünülmelidir.

Subklinik koryoamnionitli fetüslerin çoğunda non-stress test (NST) reaktif, amniyotik sıvı indeksi ve biyofizik profil (BFP) normaldir. Fetal umbilikal kord damarlarının enfeksiyonu olan funisite maruz kalan fetüslerde anormal BFP, azalmış fetal hareketler, azalmış fetal solunum hareketleri, amniyotik sıvı indeksinde azalma, nonreaktif NST görülme riski daha yüksektir (117). Funisit, daima koryoamniyonit ile ilişkilidir fakat koryoamniyonitli plasentaların yalnızca % 50-75' inde funisit vardır.

Çalışmalara göre intraamniotik enfeksiyon tüm gebeliklerin % 0,5 ile % 10' unu, sadece term gebeliklerin ise %1-5' ini komplike etmektedir (118). Preterm doğumlarda ise gestasyonel yaşla ters orantılı olmak üzere %25-48 arasında görülmektedir (56, 68). Enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı %1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran %10' lara ulaşmaktadır (119).

Koryoamnionitin risk faktörleri ile ilgili yayınlanmış birçok çalışma vardır. Uzamış membran rüptürü, uzamış eylem, nulliparite, internal fetal monitarizasyon,

multipl vaginal muayene, seksüel geçişli hastalıklar ve üreaplazmanın vaginal kolonizasyonu bu çalışmalardaki koryoamnionit için belirtilmiş risk faktörleridir (119). Özellikle erken gebelik haftası ile birlikte preterm doğum eylemi ve PPROM önemli risk faktörlerdir.

### **Maternal Komplikasyonlar**

Koryoamnionit gelişen hastalarda artmış sezaryen, endometrit, yara yeri enfeksiyonu, pelvik abse, bakteriyemi ve postpartum kanama riski vardır. Artmış postpartum kanama riski inflamasyonun bir sonucu olarak gerçekleşen disfonksiyonel myometrial kontraksiyonlardır (120, 121).

Koryoamnionit gelişen kadınların %10' unda yaygın olarak E.coli ve GBS içeren pozitif kan kültürleri (bakteriyemi) saptanırken, septik şok, DİC (dissemine intravasküler koagülasyon), ARDS (akut respiratuar distres sendromu) ve maternal ölümlerle oldukça nadir karşılaşılır (102). Erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması ile bu komplikasyonların sıklığı azalmıştır (122).

### **Fetal-Neonatal Komplikasyonlar**

Preterm ve term yenidoğandaki koryoamnionit ile ilişkili perinatal morbidite ve mortaliteler, pnömoni, menenjit, erken başlangıçlı sepsis, perinatal ölüm, septik sok, intrakranial kanama, perinatal asfiksi, prematüre retinopatisi (ROP) gibi kısa dönem kötü sonuçları ve serebral beyaz cevher hasarı, serebral palsy ve PVL gibi uzun dönem kötü sonuçlardır (103, 123, 124).

Yenidoğanın morbidite ve mortalitesi gebelik yaşıyla ters orantılı olarak ilişkilidir. Olası fetal mekanizmalar, villöz ödem, funisit, fetal vasküler enflamasyon, fetal kardiyak fonksiyon bozukluğu, plasenta dekolmanı, hipertermiye ikincil oksijen tüketiminde artma ve/veya fetüs üzerine endotoksin etkisidir (125, 126).

Koryoamnionit ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişki 3 mekanizma ile açıklanmaktadır; 1) Anormal fetal sitokin yanıtı, 2) Asfiksi ve 3) Bakteriyel ürünlerle toksik yaralanma. Fetal İnflamatuar Response Sendromu (FIRS) bu komplikasyonlara sebep olabilir ya da ağırlaştırabilir. Fetal inflammatuar Response Sendromu (FIRS) intrauterin dönemde enflamasyon/enfeksiyona maruz kalan fetüsün doğal immün sisteminin aktivasyonu ile karakterize bir tablodur ve erişkindeki Sistemik İnflamatuar Response Sendromunun fetusteki karşılığı olarak görülebilir. İnflamatuar cevabın parçası olarak fetüste interlökin, TNF –alfa, CRP, ve matrix metalloproteaz gibi sitokin ve kemokinlerin aktivasyonu gerçekleşir (80). Bu sitokinlerin fetal beyindeki

beyaz madde nekrozunu ve serebral palsiyide kapsayan uzun dönem nörolojik sekeli başlattığına inanılmaktadır (104). Periventriküler Lökomalazi (PVL), fetal beyindeki beyaz maddenin hasarı ve yumuşaması ile karakterize olup etkilenmiş yeni doğanlarda motor disfonksiyona ve/veya serebral palsiye yol açabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraamniotik enfeksiyonun serebral palsi riskinde 5 kat artışa yol açtığı bulunmuştur (127). Otuz adet çalışmanın alındığı bir meta analizde intraamniotik enfeksiyon ve PVL arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca serebral palsi ve PVL sadece klinik koryoamnionitle ilişkili değil, sublinik enfeksiyon göstergesi olan histolojik koryoamnionit ile de ilişkili bulunmuştur (128). Yeni çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemekte ve koryoamnionitin sadece preterm yeni doğanlar için değil, term ve terme yakın yeni doğanlar içinde CP açısından bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (129).

Koryoamnionit, fetal akciğer maturasyonunu arttırabilir. FIRS ve direkt endotoksin etkisi birlikte akciğer maturasyonunu uyarır (131). Fakat bu hastalar inflamasyona maruz kalan akciğer dokusunun hasarlanmaya yatkın olması nedeni ile RDS' e ve BPD' e yatkındırlar (130, 132, 133). Özellikle klinik koryoamnionit ile RDS sıklığı arasında yakın ilişki mevcuttur. Histolojik koryoamnionit'in RDS şiddeti ve insidansı üzerine olumlu etkileri vardır (130). Histolojik koryoamnionit varlığında RDS insidansındaki azalma, prenatal dönemdeki enflamasyonun akciğer maturasyonunu uyarmasına ve hızlandırmasına bağlanmıştır. Benzer şekilde başka bir çalışmada da funisit varlığının preterm yenidoğanlarda RDS insidansını azalttığı gösterilmiştir (134).

### **Yönetim ve Önlem**

Klinik koryoamnionitin maternal ve fetal komplikasyonlarını önlemek için başlıca yaklaşım antibiyotik tedavisinin düzenlenmesidir(102). Antibiyotik tedavisinden sonraki doğum zamanı arasındaki süre morbitide üzerine etkili değildir, bu nedenle doğum zamanını hızlandırmak için koryoamnionitte başka bir obstetrik nedeni yoksa sezaryen endikasyonu yoktur (135).

Randomize çalışmalarla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle koryoamnionitin maternal ve fetal komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (136). İntrapartum antibiyotik tedavisi ile neonatal sepsis sıklığı %80 oranında azalmıştır (137).

Klinik koryoamnionitin tedavisinde önerilen antibiyotik rejimi her 6 saat ara ile intravenöz 2 gr Ampisilin ve 8-24 saat arayla 1,5 mg/kg Gentamisindir. Tek doz

Gentamisin (5 mg/kg) eşit etkilidir. Eğer sezaryen ile doğum gerçekleştirilecekse anaerobiklere etkili Klindamisin (900 mg, 8 saatte bir) veya Metronidazol (500 mg, 12 saatte bir) tedavisi eklenir (138). Antibiyoterapiye, doğum sonrası 24. saate kadar veya hasta 24-48 saat boyunca afebril olana kadar devam edilmelidir (139).

Koriyoamniyonitli annelere fetal akciğer maturasyonunu arttırmak için antenatal steroid verilmesi tartışmalıdır. Fakat antenatal steroid tedavisi ile aynı anda başlanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi sınırdaki gebelik haftasındakilere uygulanmalıdır (122). Tek kür antenatal steroid tedavisinin histolojik koryoamniyonit yanında klinik koryoamniyonitte de anne ve yenidoğan için güvenli olduğu gösterilmiştir (130).

## **2.4. FETAL INFLAMATUAR YANIT SENDROMU (FIRS)**

Fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS), kısa ve uzun dönemde gebelik sonuçlarını etkileyen, 1900' lü yılların sonunda ilk defa tanımlanmış bir antitedir. Preterm doğum (PD) ve preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olgularında proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde artış olması; fetüste de erişkinlerde daha önceden tanımlanmış olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) benzer bağışıklık yanıtının oluştuğunu düşündürmüştür (140).

Fetal inflamatuvar yanıtın optimal olarak değerlendirilebilmesi için yapılan çalışmaların sonucunda ilk defa 1998 yılında Roberto Romero ve arkadaşları tarafından FIRS, fetal plazma interlökin-6 (IL-6) düzeyinin 11 pg/mL üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır ve IL-6 seviyesinin belirtilen değerin üstünde olmasının da artmış fetal mortalite ve morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyi yüksek olan hastalarda funisit ve koryonik vaskülitin de daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bunun üzerine FIRS' in histopatolojik karşılığı olarak funisit, koryonik vaskülit ve koryonit gösterilmiştir (141). Fetal vaskülit, fetal inflamatuvar yanıtın en önemli komponentlerinden biridir. Maternal lökositler de intervillöz aralıktan koryonik yüzeye, buradan da amniyon ve amniyotik sıvıya geçerek umbilikal korda invaze olabilirler.

Funisit; multiorgan disfonksiyonunda anahtar role sahip olan endotel aktivasyonu ile ilişkilidir (142). Yine artmış neonatal sepsis, geç dönem bronkopulmoner displazi gibi kötü neonatal sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (143).

Fetal inflamatuvar yanıt sendromunun (FIRS) neonatal morbidite üzerine kısa ve uzun dönem etkileri olmaktadır. Kısa dönem etkileri: Periventriküler lökomalazi (PVL), İntraventricüler hemoraji (IVH), fetal sepsis, pnömoni ve nekrotizan enterekolittir.

Uzun dönemde ise serebral palsi (CP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi çok sayıda fetal ve neonatal morbidite ile ilişkilidir (144). FIRS' da, fetal kalp de hedef organlar arasında yer almaktadır ve FIRS'ın kardiyak disfonksiyona neden olduğu da gösterilmiştir (145). Moyo ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada plasental koryonik plaktaki vaskülit ile ölü doğum arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (146).

Fetal hücrel ve hümoral immünite gebeliğin 9. ve 15. haftaları arasında gelişmeye başlar. 9. haftada B lenfositler karaciğerde görülür, 12. haftaya gelindiğinde B lenfositler kanda ve dalakta da görülür. T lenfositler ise yaklaşık olarak 14. haftada timusu terk ederler. Enfeksiyona karşı primer fetal yanıt, immunoglobulin M (IgM) aracılığı ile oluşmaktadır. Pasif immünitede ise plasentadan immunoglobulin G (IgG) geçişi sağlanmaktadır. Bu transfer gebeliğin 16. haftasında başlar, hızla artar ve 26. haftaya gelindiğinde, IgG düzeyi annedeki ile eşit düzeye gelmektedir (147). Böylece fetüs hem hücrel hem de hümoral immünite aracılığıyla inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır.

İnfeksiyon mevcudiyetinin gösterildiği fetüsler, enfeksiyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında hücrel immünitinin daha baskın olduğu görülmüştür. Ayrıca PPRM olgularında, doğum ile membran rüptürü arasındaki sürenin uzunluğu ile hücrel immünitinin baskınlığı da doğru orantılı olarak artmaktadır. PROM olgularının umbilikal kord kanlarında interferon gama (IFN-gama) sekrete eden hücrelerin yüzdesinde artış görülmüştür.

### **Proinflamatuvar ajanlar ve preterm doğumdaki rolleri**

İnflamasyon ve mediatörleri (İnterlökin-8 (IL-8) gibi kemokinler, interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, vb.) enfeksiyon ile indüklenmiş olan preterm doğumun merkezinde yer alır.

Sitokinler ve eikozanoidler birbirleriyle etkileşime girerek ve birbirlerinin üretimini akselere ederek inflamatuvar yanıtı arttırmaktadırlar. Artmış inflamatuvar yanıt doğrudan ya da kontraktil genlerin aktivasyonu (oksitosin reseptörü ve konneksin gibi) ya da progesteronun etkilerini inhibe ederek doğumun başlamasına neden olabilmektedirler.

Aşağıda önemli bazı sitokinlerden bahsedilmektedir:

IL-1 $\beta$ : Prostaglandin salınımını artırır, preterm doğum eyleminde olan enfeksiyonu olan gebelerin amniyotik sıvısında IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  konsantrasyonu ve biyoaktivitesi artmıştır. İntravenöz olarak IL-1 uygulanması hayvan modellerinde

myometriyal kontraksiyonları ve preterm doğumu indüklemektedir. Ayrıca bu indüksiyon IL-1 reseptörünün doğal antagonisti ile de durdurulabilmektedir.

TNF- $\alpha$ : IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Endotelial adezyon moleküllerini uyarır. Lökositlerin koordinasyonu ve migrasyonunu sağlar. Membran rüptüründe rolü olan matriks metalloproteinazları (MMP) aktive eder. TNF- $\alpha$ 'nın servikse uygulanması halinde servikal incelme görülür. Sistemik olarak uygulandığında gebe hayvanlarda doğumu indüklediği görülmüştür.

IL-8: Primer olarak nötrofiller üzerinde etkili olan kemotaktik bir sitokindir. Kollajenaz enzim aktivitesinde artışa neden olarak servikal incelme ve spontan membran rüptürüne neden olur (148).

IL-6: Akut faz inflamatuvar yanıtın ve lenfositlerin aktivatörü olarak kabul edilir. Erken başlangıçlı neonatal sepsis belirteci olarak da kabul edilir. Konsantrasyonunun 11 pg/ml üzerinde olması ile FIRS tanısı konulmaktadır (149).

### **Hematopoetik sistem üzerine etkileri**

IL-6 artışı, buna bağlı TNF- $\alpha$  düzeylerinin yükselmesi steatozisi indükleyecektir. Bahsedilen bu sitokinlerin serum düzeylerinin kronik dönemde yüksek seyretmesi hepatik kollajen depolanmasında artışa neden olacaktır (150). Yine IL-6 düzeyindeki artış ekstramedüller hematopoezi ve hepatositlerden CRP (C-Reaktif Protein) salınımını arttıracaktır, CRP salınımındaki artış da steatozise katkıda bulunacaktır (151).

FIRS, monositlerin ve granülositlerin immün-fenotiplerinde değişikliklere neden olarak fetal bağışıklık sisteminde aktivasyona neden olmaktadır (152).

Temel kaynağı makrofaj ve monositler olan G-CSF' nin (granulocyte colony-stimulating factor) düzeyi FIRS olgularında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. G-CSF, stres durumlarında veya enfeksiyon varlığında nötrofil fonksiyonunu ve miktarını düzenlemede fizyolojik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır. FIRS olgularının üçte ikisinde görülen nötrofilinin sebebinin G-CSF düzeyindeki yükseklik olduğu görülmüştür ve G-CSF düzeyinin fetal morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (153).

FIRS'ın histopatolojik karşılığı olan funisitinin tespit edildiği bebeklerin değerlendirildiği bir çalışmada bu grupta nötrofil ve monosit hakimiyetinin bulunduğu, erişkinlerdekine benzer şekilde kronik hastalık anemisinin görüldüğü saptanmıştır (154).

### **Pulmoner sistem üzerine etkileri**

IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-8' e antenatal dönemde uzun süre maruz kalan fetüslerde kronik akciğer hastalığı riski artmaktadır. Bu mediyatörlerin mevcudiyeti kompleman aktivasyonu, artmış vasküler geçirgenlik ve nötrofillerin interstisyel ve alveolar kompartmana mobilizasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu nötrofillerin etkisiyle aktive olan ve miktarı artan reaktif oksijen molekülleri, kollajenaz ve elastaz akciğer hasarına neden olmaktadır (155). Makrofajlar ve endotel ile epitel hücreleri gibi diğer hücreler arasındaki etkileşim proinflamatuvar mediatörlerin üretimini sürdürmekte ve akciğer hasarı siklusunu devam ettirmektedir. Proinflamatuvar faktörlerin bulunuşu ve inflamasyonu baskılayan sitokinlerin azalması kontrol edilemeyen kalıcı inflamasyona neden olmaktadır. Ciddi koryoamniyoniti olan fetüslerin sürfaktana verdiği yanıtın, koryoamniyoniti olmayanlarla karşılaştırıldığında daha olumsuz sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Ayrıca FIRS' in mekanik ventilasyon ihtiyacı ve BPD gelişme riskini artırdığı da gösterilmiştir (156).

FIRS'in histolojik karşılığı olan funisit bulunan hastalarda, respiratuvar distres sendromunun (RDS) daha az görüldüğü saptanmıştır. Proinflamatuvar moleküllerin sürfaktan gelişimini hızlandırarak preterm doğuma yönelik koruyucu bir mekanizma oluşturduğu düşünülmüştür (157).

Özetle mikrobiyal ajanlara ve inflamasyona maruz kalmak fetal akciğer gelişimini indüklemekte, respiratuvar distresin daha az görülmesine neden olarak kısa dönemde preterm doğum sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Öte yandan proinflamatuvar moleküllere uzun süre maruz kalma akciğeri gelişimsel yönden yani alveol ve vaskülarizasyon gelişimi açısından olumsuz yönde etkileyerek uzun vadede BPD gelişimine neden olmaktadır. BPD gelişiminde prematürite, oksijen toksisitesi, mekanik hasarın yanı sıra antenatal inflamasyon da oldukça önemlidir. Sonuç olarak çok yaygın bir perinatal komplikasyon olan, doğum sonrası dönemde de önemli bir fetal mortalite ve morbidite nedeni olan BPD, FIRS olgularında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmektedir (158).

### **Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

FIRS'ta kandaki değeri yüksek seviyelerde bulunan TNF- $\alpha$ ' nın miyokardiyal hücre hasarı yaptığı düşünülmektedir. Bununla birlikte IL-1 $\beta$  ve makrofaj inhibe edici faktörün de miyokard depresyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (159).

Antenatal kardiyotokografi ve biyofizik profilin fetüsün inflamasyona verdiği kardiyak yanıtı değerlendirmede yetersiz olduğu düşünülmüştür. Bu amaç

doğrultusunda “Tei indeksi” adı verilen invaziv olmayan Doppler ultrasonografi yönteminin kullanılmasını FIRS olgularında fetüsün monitörizasyonunda ve kardiyak performansın değerlendirilmesinde uygun olduğu saptanmıştır (160).

FIRS olgularında, kalbin diyastolik fonksiyonları açısından komplike olmayan gebeliklerle karşılaştırıldığında önemli değişiklikler olduğu gözlenmiştir (145). Ortalama ve diyastolik kan basıncı düşüklüğünü içeren hemodinamik anormallikler görülmektedir. Bununla birlikte bu kan basıncı düşüklüğünün umbilikal kord IL-6 değerleri ile korelasyon gösterdiği de saptanmıştır. İn utero dönemdeki bu kan basıncı anormalliklerinin aynı zamanda serebral palsi ve periventriküler lökomalazi gelişimine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir (161).

### **Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

FIRS ile sonuçlanan intrauterin inflamasyonun, preterm doğum, intraventriküler hemoraji, beyaz cevher hasarı ve başta serebral palsi olmak üzere nörolojik sorunlara yol açtığı bilinmektedir (161).

Periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsi gelişiminde rol oynayan en önemli faktörlerden birisi olup, karakteristik bir dağılımı olan ve fokal periventriküler nekrozu takiben kistik formasyonla birlikte daha diffüz hale gelen beyaz cevher hasarı olarak tanımlanır (162). Preterm infantta periventriküler beyaz cevher iskemiyeye karşı oldukça hassas olduğu gibi inflamasyon durumunda salgılanan sitokinlere karşı da oldukça duyarlıdır.

Fetüste, sistemik dolaşımda olan sitokinler kan beyin bariyerini aşarak oligodendrosit hasarına neden olur. Postmortem yapılan bir çalışmada infeksiyona maruz kalan preterm infantlarla, infeksiyona maruz kalmamış olan preterm infantların beyin salgıları karşılaştırıldığında, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 seviyelerinin infeksiyonu olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (163). Oligodendrosit hasarı ve apoptozisindeki artış myelinizasyonu da olumsuz yönde etkileyerek beyin gelişimini de bozmaktadır. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin artışı sadece oligodendrositler üzerinden beyaz cevher hasarı değil aynı zamanda myelinizasyonu da engelleyerek nöronal kayba neden olmaktadır. Ek olarak kompensatuvar mikroglyal aktivasyon reaktif oksijen metabolitleri ve nitrik oksit metabolitlerinin salınımına neden olur, böylece beyaz cevher hasarına katkıda bulunur (164). Bakteriyemi durumunda sitokinlerin etkisiyle oluşabilen kardiyovasküler sistemin etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyon ve hipoksemi serebral kan akımını etkileyerek serebral otonöregülasyonun kaybına ve sonuç olarak santral sinir sistemi hasarına neden olacaktır. İnflamasyon sürecinin dışında FIRS

gelişen olgularda koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ile bazı damarların oklüzyonu ve sonuç olarak beyinde iskemi gelişimi de santral sinir sistemi hasarına katkıda bulunur (165).

### **Üriner sistem üzerindeki etkileri**

FIRS'ın gelişmekte olan fetal böbrek üzerindeki doğrudan etkisi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. PPRM olgularında yapılan bir çalışmada amniyotik volüm ölçümünü takiben yapılan amniyosentez ile amniyon sıvısındaki inflamatuvar moleküllerin düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FIRS olgularının oligohidroamniosis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Amniyotik sıvı volümünün en önemli bölümünü fetal idrarın oluşturduğu düşünüldüğünde FIRS'ın renal fonksiyon üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu teorisi ortaya atılmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle meydana gelen dolaşım bozukluğuna bağlı olarak da fetal oligürinin geliştiği düşünülebilir (166).

### **Diğer sistemler üzerine etkileri**

FIRS olgularında sıklıkla görülen preterm doğumun muhtemel nedenleri arasında endokrin aktivasyon da yer almaktadır. İntrauterin enflamasyon halinde artan sitokinler, immün ve endokrin sistemlerin yakın ilişkisi nedeniyle birbirini aktive etmektedir. Özellikle FIRS'ta seviyesi artan IL-1, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyini artırarak preterm doğumu indüklemektedir (167).

FIRS'ın bahsedildiği gibi çoklu organ disfonksiyonuna neden olarak fetal morbidite ve mortaliteyi arttırdığı şüphesizdir. Bu durum, doğum sonrası yenidoğanların uzun süreli yoğun bakım ihtiyacına neden olmaktadır. Ayrıca serebral palsy ve bronkopulmoner displazi gibi postnatal tüm yaşamı etkileyen sekellerin tedavisi ve uzun yıllar devam edecek olan bakım masrafları da önemli bir sorun teşkil etmektedir. Komplikasyonların tamamına bu kapsamda bakacak olursak FIRS sonuçlarının maddi ve manevi olarak toplumda büyük bir yük teşkil ettiğini görmekteyiz. Bu nedenle özellikle antenatal dönemde FIRS kapsamında erken tanı koymak, gereken takibi ve tedaviyi planlamak, postpartum morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanı sıra bakım maliyetlerini de belirgin ölçüde düşürecektir. FIRS tanısının, literatürde kordosentez işlemi uygulanarak fetal kanda belirteçlerin ölçülmesiyle konulduğu görülmektedir. Kordosentez, girişimsel bir işlem olmasının yanı sıra uygulama açısından da pratik bir yöntem olmayıp maliyeti yüksek, fetal ve maternal morbidite ve mortalitesi olan bir

uygulamadır. Bu nedenle maliyeti daha düşük, uygulaması daha kolay olan, fetüse ve anneye zarar verme olasılığı düşük bir yöntem bulunması gerekliliği bulunmaktadır.

## **2.5. DALAK**

Dalak (splen, lien) kapsülle sarılmış büyük bir kitledir, regio hypochondriaca sinistra'da derinde, midenin fundusu ile diaphragma arasında bulunur (168). Vasküler ve lenfatik dokudan oluşur, koyu morumsu renkte, yumuşak ve kolayca yırtılabilen bir yapıya sahiptir (169).

Sekonder lenfoid organlar arasında yer alır, organizmadaki en büyük lenfoid organ ve lenfoid doku topluluğudur . Çok sayıda fagositik hücre içermesi ve dolaşımdaki kan hücreleriyle yakın temasta olması nedeniyle dalak, dolaşıma girmiş tüm mikroorganizmalara karşı önemli bir savunma bölgesidir. dalakta çok sayıda eritrositin de yıkımı gerçekleşir. diğer tüm lenfoid organlarda olduğu gibi, antijenle uyarılıp aktive olmuş lenfositlerin yapım yeridir. aktive lenfositler dalağı terk edip direkt olarak kan dolaşımına girerler. Dalak aynı zamanda kanda dolaşan antijenlere karşı çabuçak reaksiyon geliştiren bir immünolojik filtre ve antikor yapıcı organdır (169).

İntrauterin dönemde 4.aydan itibaren kan yapıcı (hematopoetik) bir organ olarak görev yapar ve eritroblast, myelosit ve megakaryosit gruplarının barındırır (168). Fetal periyodun başlangıcında (9.haftanın başı) karaciğer majör hematopoez yeridir. 12.haftanın sonuna kadar bu aktivite karaciğerde azalır ve dalakta başlar (170). Normalde gebeliğin 24.haftasından sonra kemik iliği hematopoetik hücreleri üretmeye başlar ve aynı zamanda dalaktaki üretim de azalır (171).

Konjenital transplasental enfeksiyonlarda, hematolojik ve neoplastik hastalıklar, immünolojik bozukluklar ve lipidoz durumlarında fetal splenomegali gözlenebilmektedir. orak hücreli anemi ve Di Geoge sendromunda ise dalak sıklıkla hipoplastik olarak bulunabilmektedir (172). Bu sebeple fetal dalak boyutlarının ölçümü konjenital dalak patolojilerinin uterus içerisinde saptanması amacına yönelik kıymetli teşhis araçlarından biri olarak değerlendirilebilir.

### **2.5.1. DALAĞIN EMBRİYOLOJİSİ**

Dalak mezodermal kaynaklı bir organdır (173), intrauterin hayatın 5.haftasında mesenterium dorsale içinde ve cauda pancreatis'in yakınında mezodermde bir kalınlaşma olarak belirir. Mezogastrium dorsale'nin yaprakları arasında, mesenterium

dorsale'nin sölömik epitelinin de katılımı ile oluşur (174). Gestasyonun 5.haftasında görülür hale gelir. Sinüzoidler 11 mm'lik evrede (6.haftada) ortaya çıkar. Bunlar mezenşim kaynaklı aralıklardır, endotel örtüsü yoktur ve ancak kılcal damarlarla bağlantılıdır.

Fetal dalaktaki prekürsor hücreler hematopoetik hücrelerin fetal kandan süzülmesi sonucu dalakta görülmektedir. Gestasyonun 4.ayında dalak içerisinde lenfositlerin mevcut olduğu ifade edilmektedir. Yüzey immün globulinleri taşıyan B hücrelerinin ve eritrositlerde rozet formasyonuna yol açan T hücrelerinin gözlenmesi 13.hafta civarında olur. Fetal gelişimin 6.ayı ile birlikte kırmızı ve beyaz pulpa ortaya çıkar (174).

Embriyolojik gelişim esnasında midenin pozisyonunu değiştirmesi ile birlikte dalak da, sol hipokondrium'un derinlerine giderek, midenin sol bölümünün arkası ile sol böbreğin ön yüzü arasına yerleşir. Midenin curvatura major'u ile dalak arasında kalan mesenterium dorsale bölümü, lig.gastrolienale'yi (lig.gastrosplenicum'u) dalak ile sol böbrek arasında kalan bölümü de lig. lineorenale'yi (lig.splenorenale'yi) oluşturur. Lig.gastrolienale'nin iki yaprağı arasında aa.gastrici breves ile a.gastromentalis (gastroepiploica) sinistra, lig.lienorenale'nin iki yaprağı arasında da dalağın damarları (a.v.splenica) uzanır (169). Pankreas ve dalağın damarları embriyonik gelişim sırasında retroperitoneal boşlukla ilişkilidir ve retroperitoneal boşluğun arkasına tespit olurlar (174).

### **2.5.2. DALAK ANATOMİSİ**

Dalak diyafragma altında, karında sol hypochondrium bölgesinde bulunur. Dalak süperolateralde konveks inferomedialde konkav özellikte olup karaciğere yakın eko yapısına sahiptir. Genellikle 9.ve 11. kotlar arasında yer alır. Visseral ya da inferomedial yüzeyinde mide, sol böbrek, pankreas ve splenik fleksür ile temas etmesinden kaynaklanan hafif indentasyonlar bulunur.

Kapsül, yer yer organ içine penetre olarak, dalak iskeletini destekleyen trabekülleri oluşturur. Viseral periton ise hiler bölge haricinde dalağı sararak sabitleyici ligamentleri oluşturmaktadır (175). Gastrosplenik ve splenorenal ligamanlara majör ligamanlar denir. Splenofrenik ve splenokolik ligamanlar ise minör ligamanlar olarak adlandırılır. Splenorenal ligament sol böbrek ile dalak arasında uzanıp dalağı karın arka duvarına bağlar ve içinde splenik arter ve ven vardır. Midenin büyük kurvaturu ile dalağın medial

yüzü arasında bulunan gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrik arterler ve gastroepiploik arter bulunur.

Dalak, çöliyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle beslenir. Diğer arteryel destek, arteria gastrika brevis ve pankreatik arterin dallarıdır. Venöz drenajı esas olarak sırasıyla splenik ven ve süperior mezenterik ven aracılığıyla portal dolaşıma gerçekleşir. Lenfatik drenajı sırasıyla, splenik hiler, splenik arteryel, pankreatik ve çöliak lenf nodlarıdır (176).

### **2.5.3. DALAK FONKSİYONLARI**

Dalak fonksiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (175, 177)

1. Dalak vücuttaki en büyük lenfoid organdır ve lenf bezleriyle birlikte mononükleer fagositer sistemin başlıca bileşenidir.
2. Yaşlanmış ya da yıpranmış kan şekilli elemanlarının (eritrositler, lökositler, trombositler) dolaşımdan uzaklaştırılması,
3. Kanın yabancı partiküllerden temizlenmesi,
4. Hemoglobinin bilirubine çevrilmesi,
5. Eritrositlerin içindeki Howell-Jolly ve Heinz cisimcikleri ile siderotik granüllerin uzaklaştırılması,
6. Fötal dönemde primer hemopoetik organ olarak işlev görmesi,
7. Erişkinde başlıca lenfopoetik (lenfosit, plazma hücresi oluşması) aktivite göstermesi, ancak primer hemopoetik organ olan kemik iliğinin bu görevi yerine getirememesi durumunda ekstramedüller hemopoez odağı olarak işlev görmesi,
8. Bağışıklık sisteminde sekonder lenfoid organ olarak önemli işlevleri yerine getirmesi
9. Dalak trombosit ve Faktör VIII havuzudur, stres ya da epinefrin enjeksiyonu sonrası bunların dolaşıma aktarılmasını sağlar.
10. Kapsüllü bakterilerin, intrasellüler parazitlerin ve antikor kaplı trombositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması olarak özetlenebilir.

### **2.5.4. DALAK HİSTOLOJİSİ**

#### **Genel yapı**

Dalak, sıkı bağ dokusu yapısında, parankimi ya da dalak pulpasını birbiriyle devamlılık gösteren bölümlere ayıran trabekülaların uzandığı bir kapsülle sarılıdır. Dalağın orta çizgi hizasındaki hilumda kapsül, dalak pulpasına sınırları ve arterleri taşıyan çok sayıda trabeküle oluşturur. Parankimada oluşan venler ve trabekülaların bağ

dokusu içinden başlayan lenfatik damarlar,hilumdan organı terkederler. Dalak pulpasında lenf damarı bulunmaz. (175)

İnsanda kapsül ve trabekülaların bağ dokusu içinde sadece bir kaç düz kas hücresi bulunur. Dalak diğer tüm lenfoid dokuar gibi retiküler dokudan oluşan bir ağ içine yerleşmiş lenfoid hücreler,makrofajlar ve antijen sunan hücrelerden oluşmuştur.

### **Dalak pulpası**

Tesbit edilmemiş taze dalağın yüzeyinde, çıplak gözle bakıldığında parankimasi içinde beyaz noktalar görülür. Bunlar lenf düğümcükleri (nodülleri)'dir ve beyaz pulpanın bir bölümünü oluştururlar. Lenf nodülleri, koyu kırmızı renkte, kanla dolu bir doku olan kırmızı pulpa ile çevrelenmiştir. Mikroskopta küçük büyütme ile incelendiğinde kırmızı pulpanın sinuzoidler arasında uzanan dalak kordonlarından (billroth kordonları) oluştuğu görülür (178).

### **Beyaz pulpa**

Beyaz pulpa santral arterleri ve kılıflara ilişik lenf nodüllerini saran lenfoid dokudur. Santral arterleri saran hücreler başlıca T lenfositlerdir ve bunlar periarteriyel lenfatik kılıfları (PALS) oluştururlar. Lenf nodülleri ise başlıca B lenfositleri içerir. Beyaz ve kırmızı pulpa arasında, sinüslerin bol bulunduğu gevşek bir lenfoid doku uzanır. Bu bölge marjinal zon olarak bilinir. Burada bol miktarda aktif makrofaj ve az sayıda lenfosit bulunur. Kandaki antijenlerin yoğunlaştığı bu bölge dalağın immunolojik aktivitesinde önemli role sahiptir. Periarteryel lenfatik kılıfın artere yakın iç bölgesindeki lenfositler timus-bağımlı T lenfositlerdir. Buna karşılık marjinal zon ve nodüllerde yani periferik beyaz pulpada ise B lenfositler yerleşmiştir.

### **Kırmızı pulpa**

Kırmızı pulpa dalak kordonlarını ve venoz sinuzoidleri içerir. Dalak kordonları retiküler liflerle (tip III kolajen) desteklenmiş gevşek bir retiküler hücre ağından oluşmuştur. Kordonlar bunlara ek olarak makrofajları, lenfositleri, plazma hücrelerini ve çok sayıda kan hücresini (eritrosit, trombosit ve granulositleri) içerir. Dalakta sinüzoidler, uzun eksenleri sinüzoidin uzun eksenine paralel yerleşmiş yassı endotel hücreleriyle döşelidir. Bu hücreler dıştan tıpkı bir fiçimin kasnakları gibi enine düzenlenmiş retiküler liflerle sarılmıştır. Enine uzunlamasına lifler birleşerek ağısı bir yapı oluşturarak komşu endotel hücreleri arasındaki boşlukları dolduran makrofajları ve sinüzoid hücrelerini çevreleyip sararlar. Sinüzoidin çevresinde kesintili bir bazal lamina

vardır. Sinüzoidleri döşeyen hücreler arasındaki aralıklar 2-3µm çapında ya da daha dar olduğundan ancak esnek hücresel elemanlar, kırmızı pulpadan sinüzoid lümenine geçebilir.

### **Kan dolaşımı**

Hilumdan organa giren splenik arter, dallanarak bağ dokusu trabekülalarında seyreden değişik boyutlardaki trabeküler arterleri oluşturur. Trabeküler arterler bağ dokusunu terkedip parankimaya girince damarın çevresi, T lenfositlerden oluşmuş periarteriyel lenfatik kılıf (PALS) adlı bir kılıfla sarılır. Bu damarlar santral arterler ya da beyaz pulpa arterleri olarak bilinir. Lenfositik kılıf (beyaz pulpa) damar çevresindeki seyri boyunca yer yer lenf nodülleri içeren genişlemeler gösterir ve santral arter adı verilmiş olmasına karşın lenf nodülleri içinde bu damarlar çevresel bir yerleşim gösterir. Santral arter beyaz pulpa içindeki seyri boyunca çevredeki lenfoid dokuyu besleyen ışımsal düzenlenmiş yandallar verir.

Beyaz pulpayı terkeden santral arter dallanarak dış çapı yaklaşık 24 µm olan düz penisiller arteriyollerini oluşturur. Bazı penisiller arteriyoller sonlanmalarına yakın bölümde retiküler hücreler, lenfoid hücreler ve makrofajlardan oluşan bir kılıfla sarılmışlardır. Kılıfı geçtikten sonra penisiller arteriyoller kanı sinüzoidlere (kırmızı pulpa sinüslerine) taşıyan basit arteriyel kapillerler olarak devam ederler. Bu sinüzoidler kırmızı pulpa kordonları arasında bulunan alanı doldurur. Kırmızı pulpanın arteriyel kapillerlerinden sinüzoidlerin içine doğru olan kan akımının ne şekilde gerçekleştiği henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bazı araştırmacılar kapillerlerin doğrudan sinüzoidlere açıldığını iddia ederlerken, diğerleri kanın önce kırmızı pulpa kordonlarındaki hücreler arasındaki boşluklardan süzülüp sinüzoidlerde toplandığını ileri sürmektedir. Birinci görüş kapalı dolaşım olarak bilinir; yani kan daima damarın içinde seyreder. İkinci görüş açık dolaşımı savunur. Bu görüşe göre dolaşım kırmızı pulpa parankiması (Bilroth kordonları) içine açılır ve kan sinüzoidlere ulaşmak için hücreler arasındaki boşluktan geçer. Bugünkü bilgiler insan dalağındaki dolaşımın açık türden olduğunu destekleyen yöndedir (178).

Kan sinüzoidlerden kırmızı pulpa venlerine doğru ilerler. Kırmızı pulpa venleri birbirleriyle birleşerek parankimayı terkedip trabekülaların bağ dokusu içine girerler ve trabeküler venleri oluştururlar. Trabeküler venlerin birleşmesiyle oluşan splenik ven hilumdan organı terkeder.

### **Dalağın immunolojik fonksiyonları**

Yakın geçmişte, farklı hücreleri genellikle yüzey antijenleri aracılığıyla tanımlayan çok sayıda monoklonal antikorun elde edilmesiyle dalağı oluşturan bölgelerin özel hücre kompozisyonları içerdiği belirlenmiştir. Clusters of Differentiation (CD) sistemi kullanılarak hücrelerde bulunan tanımlayıcı antijenlerin bir ya da daha çok işlevi olduğu ortaya konulmuş, farklı hücre kompozisyonları içeren çeşitli bölgelerin kendilerine özgü işlevleri yerine getirdikleri anlaşılmıştır. Dakikada dolaşımdaki kanın %5' inin ulaştığı dalak kan yoluyla gelen antijenik bilginin bağışıklık sistemine aktarılmasında kilit bir rol oynamaktadır. Genelde bir fagositik filtre ve ana antikor üretim organı olarak işlev gören bu organın, bu işlevleri yerine getirmek üzere bazı farklanmalar gösterdiği belirlenmiştir. Fagositozun opsoninler aracılığıyla artırılabilirdiği bilinmektedir. Çok sayıda opsoninin varlığının saptanmasına karşın bunların en önemlilerinin özgül antikor ve kompleman'ın C3b bileşenleri olduğu belirlenmiştir.

Dalak makrofajlarının, karaciğer makrofajları ile birlikte klasik kompleman aktivasyon sistemindeki bileşenlerden çoğunu sentezleyerek, fagositik aktivitede belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir.

Dalağın fagositozdaki önemi özellikle non-opsonize ya da kısmi opsonize parçacıkların fagositozu ile kendini göstermektedir. Opsonize parçacıkların ana tutulma bölgesi karaciğerde yerleşmiş mononukleer fagositik sistem hücreleridir. Opsonize olmayan taneciklerin fagositozu karaciğerde gerçekleştirilememektedir. Dalağın bu tür fagositozun gerçekleşmesi için gerekli olduğu düşünülen (yavaş akım ve uzun temas süresi nedeniyle) açık dolanım sistemine sahip olması bunun başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bakteriyal yayılımın erken döneminde ana direnç noktasını dalak oluşturmaktadır (179).

Vücuttaki immunkompetan hücrelerin büyük bir bölümü (%25) dalakta yerleşmiştir. Bu nedenle kan yoluyla ulaşan antijenlere karşı immun yanıtın gelişmesinde dalağın özel bir önemi olduğu çeşitli deneysel çalışmalar gösterilmiştir. Antijenlerin vücuda subkutan, intradermal, intramuskuler ve intraperitoneal gibi diğer yollarla verilmesi durumunda ise dalağın belirleyici bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Kan yoluyla ulaşan antijenlerin dalaktaki ilk temas bölgesinin marjinal bölge olduğu düşünülmektedir, erken dönem IgM sentezinin oluşması dalakta gerçekleşmektedir. Primer ve sekonder immun yanıtta önemli işlevleri olan dalağın özel olarak önem kazandığı durum, timusa bağımlı olmayan tip 2 antijenlere (thymus independent type 2 - TI-2) karşı geliştirilen immun yanıttır. Bu tür immun yanıt, T hücrelerinin varlığından

bağımsız da olsa T hücreleri tarafından salınan faktörlere bağımlılığıyla karakterizedir. Splenektomiden sonra polisakkarit antijenler olan TI-2 antijenlerine karşı yanıtta belirgin yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Bu yanıtın özel olarak marjinal bölge makrofajlarına bağlı olarak gerçekleştiği, deneysel olarak marjinal bölge makrofajlarının ortamdan uzaklaştırılmasıyla gösterilmiştir. Marjinal bölgedeki B lenfositlerin bu olayda rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir (180).

## **2.6. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ**

Doppler ultrasonografi, fonksiyonel değerlendirmeler yapmak için görüntüler oluşturulmasına imkân veren, B-mod sonografi temeline dayanan bir yöntemdir.

Feto-maternal dolaşımın perinatal dönemde invaziv olmayan yöntemlerle ve doğrudan inceleme isteği doppler ultrasonografi alanındaki araştırmaları tetiklemiştir.

Doppler etkisi ilk olarak fizikçi Johann Christian Doppler (1803-1853) tarafından matematiksel olarak tariflenmiştir. Medikal alanda ise ilk kullanan ve kan akım hızının ölçümü üzerine çalışmalar yapan Satamura' dır.

Yetmişli yıllarda ilk olarak renkli doppler sonografinin geliştirilmesi ile Pourcelot intrakraniyal arterlerin patolojileri konusunda ipuçları vermiştir (181). Fitzgerald ve Drumm Doppler sonografinin obstetride kullanımı ile ilgili ilk çalışmaları yayımlamıştır (182). Yetmişli yıllarda fetal kalp hareketlerini algılayabilen Doppler cihazları ile başlayan Doppler incelemeleri günümüzde spesifik damarların hem B-mod (Brightness mode) ultrason ile görüntülediği hem de Doppler analizinin mümkün olduğu dupleks sistemleri ve belli bir bölgedeki kan akımını rahatça görebilmemizi sağlayan renkli Doppler sistemleri oldukça yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.

### **2.6.1. TANIMLAR**

Bir dalga herhangi bir objeden yansıdığında dalganın özelliği, dalganın ilerlediği ortam, dalganın gidiş ve dönüşte katettiği mesafe ve yansıtıcının özellikleri dönen ekoyu belirler. Sistem hareket ettiğinde giden ve dönen dalgaların katettiği yol farklı olur ve ekonun özellikleri değişir. Teorik olarak dalgayı gönderen, yansıtan veya alandan herhangi birisi hareket edebilir. Ultrasonun klinik uygulamasında dalgayı gönderen ve alan aynı transducerde sabit farklı kristallerdir. Yansıtıcı, damarlardaki kırmızı hücrelerdir ve hareket ederek katedilen mesafeyi değiştirirler.

Doppler prensibi, en basit anlatımıyla gözlemci ile osilasyon kaynağı arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesidir. Sabit frekanslı

transducerdan gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında donen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri doppler değişim frekansı (gönderilen ve alınan frekans arasındaki farkı) ölçerler. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı tıpta uygulamaya geçirilerek kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem konumundaki doppler ultrasonografi geliştirilmiştir (183).

Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Frekans değişikliğinin miktarı, ortamdaki sesin hızına, yansıtıcı ve kaynağın birbirlerine göre rölatif hızlarına ve kaynağın frekansına bağlıdır. Hem kaynakla yansıtıcı hem de yansıtıcı ile alıcı arasındaki rölatif hızlar doppler kaymasına katıldığından alıcıda iki kat büyüklükte frekans farkı oluşur. Doppler kayması şu formülle gösterilir:

$$\text{Doppler frekansı} = f_d = \frac{2V f_t \cos \Theta}{c}$$

$f_t$ : yollanan ultrason frekansı,

$V$ : kan akımının hızı,

$\Theta$ : Doppler hüzmesinin yönü ile kan akımı arasındaki açı ve

$c$ : sesin doku içerisindeki hızıdır.

Bu denkleme göre doppler kayması frekansı, transduser frekansı ile doğru orantılı olup, belli bir obje hızında transduser frekansı ne kadar büyükse frekans farkı dolayısıyla duyarlılık o kadar fazladır (184).

### 2.6.2. AKIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akım hızı ve akan kanın volümü doppler ultrasonografinin kantitatif verileridir. Akım hızı doppler eşitliğinden hesaplanır. Akım volumu ise, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil etmesi nedeniyle, lümendeki tüm farklı hızlar ölçülebilirse, aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\text{Akım (cm/sn)} = \text{Ortalama hız (cm/sn)} \times \text{kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}$$

Kesit yüzeyinin sistol ve diastolde değişmesi ve her zaman dairesel olmaması, ortalama hız hesaplama yöntemlerinin hata paylarının yüksekliği, akım volümü ölçümünün duyarlılığını düşürür. Bu nedenle Doppler ultrasonografideki akım volüm değeri sadece sınırlı bir yaklaşımı ifade eder.

Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanılması başlangıçta daha invazif yöntemlerle yapılan kan akımının ölçülmesini gündeme getirmiştir. Kantitatif hacim

ölçümlerinde doğruluk, bu hesaplarda birçok değişkenin olması nedeniyle azdır ve bu nedenle yaygınlık kazanmamıştır. Kantitatif akım ölçümlerindeki metodolojik yanlışları gidermek için maksimum frekans çalışmaları gündeme gelmiştir.

Günümüzde doppler eğrisinin analizi için kantitatif ölçüm teknikleri yerine kalitatif değerlendirme imkanı veren değişik endeksler kullanılmaktadır. Bundaki ana etken kantitatif ölçümlerin direkt olarak açığa bağımlılık göstermeleri, buna karşın kalitatif endekslerin açıdan bağımsız olarak kullanılabilmesidir. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan hatalardan birisi, bu endekslerin kullanımı sırasında "açıdan bağımsızdır" denilerek doppler prensiplerine aykırı olarak ölçümlerin yapılmasıdır. Bu şekilde prensiplere uygun olmayan ölçümlerin yapılması durumunda standartlar bozulmakta, özellikle bilimsel araştırma için yapılan ölçümlerde büyük hata ve deviasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan, doppler açısının değerlendirilen damara en fazla 60 ile düşürülmesi ve ister kantitatif, ister kalitatif olsun, ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Doppler ultrasonografide, impedansın değerlendirilmesi için yapılan hesaplamalar önemli bir yer tutar. İmpedans akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı olup, doppler spektrumundan değerlendirilebilmektedir. Doppler spektrumu, spektral bandın genişliği, doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik (peak) ve enddiastolik hızlar ile tariflenmektedir. Eğrinin sol yanı sistolun başlangıcına, sağ yanı ise enddiastolik akıma karşılık gelmektedir. Spektrumların analizi için bir veya iki kalp siklusu değerlendirilmektedir. Spektrumun şekli, bu esnada kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır. Bunun için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açısız düzeltmeye ve damar çapı ölçümlerine gerek göstermeden doppler spektrumu üzerinde hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. Pratikte en sık kullanılan indeksler; rezistivite indeksi, sistolik/diastolik oran ve pulsatilite indeksi olup, bu indeksler sayesinde impedansın yarı kantitatif değerlendirmesi sağlanabilmektedir (183, 185, 186).

**Sistolik/diastolik hız oranı** = S/D: Eğri analizi için 1983' de Campbell ve ark. ve Thompson ve ark. tarafından farklı parametreler tarif edilmiştir. Yaygın şekliyle Stuart ve Drum tarafından basitleştirilmiş şekliyle maksimal sistolik peak frekansı (S) ve enddiastolik frekansın (D) birbirine oranı kullanılmaktadır.

**Rezistivite İndeksi (R<sub>i</sub>)** = S-D/S (Pourcelot indeksi): Pourcelot' un tariflediği R<sub>i</sub>, pulsatilitenin açıdan bağımsız bir ölçümüdür.

**Pulsatilité İndeksi (PI) = S-D/OH (Ortalama Hız) :**Doppler spektrum şeklinin analizi için çok farklı teknikler önerilmiştir. İlk olarak Gosling pulsatilitenin değerlendirilebilmesi için bir endeks tariflemiştir. Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Başlangıçta Fourier analizi aracılığı ile hesaplanmaktayken, günümüzde basitleştirilmiş şekliyle pulsatilité endeksi (PI) olarak bilinmektedir.

Bu üç indeks vasküler rezistanstan farklı olan vasküler impedans hakkında bilgi verir (187). İmpedans rezistanstan daha geniş anlamı vardır ve vasküler rezistans, preload, kalp hızı, kardiyak kontraktilitéye bağlıdır.

Bu üç indeksin gerek farklı gerekse aynı uygulayıcı tarafından oluşturulan hata payları düşüktür. Örneğin obstetrik incelemede, dupleks doppler ultrasonografide bu oran %10'dan azdır. Endovajinal renkli doppler içinse %7-10 kadardır (188).

Pratik olarak umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bir indeksin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda özellikle diastolik akımın olmadığı veya tersine donduğu durumlarda pulsatilité indeksin kullanılması uygun olmaktadır.

Fetal kan akımı; fetal soluma hareketleri, kalp hızı akselasyonu ve deselasyonu, plasental impedans ve değişik damar yataklarının sempatik uyarısı gibi birçok faktör tarafından belirlenir. Fetal kan akımının velosité dalga formları incelenen damarın lokalizasyonuna bakılmaksızın ölçüm fetal inaktivite esnasında yapılmalıdır.

### **2.6.3.DOPPLER ULTRASON ALETLERİ**

Doppler ultrason aletleri komplekslik ve fiyat yönünden çok çeşitli olmalarına rağmen hepsi ultrason akımının hareketli hedefe çarptığında oluşan frekans değişikliğini saptar. Akımın varlığı ve yönünün saptanması doppler ultrasonografinin temel işlevidir. Basit CW doppler yönteminden, renkli dupleks dopplere kadar tüm doppler yöntemleriyle akım varlığı kolayca saptanabilir. Renkli Doppler görüntülemenin önemli bir üstünlüğü, B-mod ile gösterilemeyecek kadar küçük damarların yerlerinin, lümenlerindeki akımın renkli kodlanması sayesinde belirlenmesi ve istenilen ölçümün gerçekleştirilebilmesine olanak vermesidir (189).

#### **Continous Wave (CW) (Sürekli Dalga) Doppler**

Doppler verilerini değerlendirmenin en basit yöntemidir. Continous dalga aletleri devamlı olarak ultrason akımı gönderir ve aynı zamanda yansıyan ekoları saptar. Genel olarak bu aletler gönderici ve alıcı olarak aynı kristali kullanırlar. Bu aletlerin

dezavantajı ses dalgası kesintisiz olduğundan aksiyel rezolusyon aralığı çok az veya hiç yoktur ve ultrason akımındaki bütün oynamalara duyarlıdır. Yüksek frekanslı CW problemleri oldukça duyarlıdır. Ölçebilecekleri hız sınırlaması yoktur. Bu yöntemde, saptanan frekans değişikliği ses olarak verilir, dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Ancak ses spektrum analizinin kalitatif ve subjektif olması yanında, değerlendirmenin ustalık istemesi yöntemin klinik kullanımını sınırlayan faktörlerdir. Bu sistem daha ucuz ve kullanımı daha kolaydır (190).

### **Pulsed Wave (PW) (Atımlı Dalga) Doppler**

Pulsed dalga doppler aynı ultrason kristalinden değişik aktivite siklusları kullanır. Bu sistemde kısa aralıklı ultrason iletimi daha uzun periyodlu yansıyan ekoların alınması takip eder. Bu sistemin devamlı dalga sistemine karşı avantajı işlemi yapmanın sadece Doppler akımının yönünü değil aynı zamanda sinyalin toplandığı derinlikte saptanabilmektedir.

Pulsed dalga aletleri saniyede binlerce olmak üzere kısa ultrason akımları gönderir. Belirli zaman aralığında alınan sinyallerin toplanması işlemi yapmanın toplanan sinyallerin derinliğini kontrol etme imkanı sağlar. Bu sistemin dezavantajları; örnek volümü belirleyecek real-time görüntü sistemi (duplex sistem) veya renkli akım doppler sistemi olmaksızın kullanılamamalarıdır. Velosite sınırları mevcuttur. Maksimum frekans sapması sınırlıdır. Uzaklık sınırı vardır. Bunun nedeni bir sonraki ultrason akımı gönderilene kadar en uzaktaki hedeften dönen ekonun beklenmesidir (183, 191).

### **Pulsed Dupleks Doppler**

Bu doppler yönteminde, iki boyutlu gerçek zamanlı görüntüleme ile PW Doppler kombinasyonu mevcuttur. Böylelikle doppler sinyal kaynağının lokalizasyonu kesin olarak yapılabilmektedir. Pulsed dupleks doppler cihazlarında çoğunlukla prob üzerinde doppler pulsu üreten ayrı bir transduser vardır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerinde belirlenir. Seçilen lokalizasyondan dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı B-mod görüntünün yanında hız (cm/sn) / zaman veya frekans (kHz) / zaman grafiği şeklinde aynı anda izlenebilir. Frekans hızı çevirmek için doppler açısının bilinmesi gereklidir. Pratikte genellikle hız/zaman grafiği tercih edilmektedir (183).

## Renkli Doppler

Gerçek zamanlı ultrason incelemesi sırasında akım ve hıza ait bilginin renk kodu olarak B-mod incelemedeki damar görüntüsünün içine yerleştirilmesi ile "Renkli Doppler Ultrasonografi" (RDUS) elde edilmektedir. RDUS akım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir. Bu nedenle klinik uygulamalarda tek başına değil spektral analiz ile birlikte kullanılır. Dupleks dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yönteme "Renkli Dupleks Doppler" ya da kısaca "Renkli Dupleks" ismi de verilmektedir (190).

### 2.6.4. GÜVENLİK

Şimdiye kadar tanısal ultrasonun hastalara zararlı olduğuna ilişkin kanıt bulunmamıştır. Ancak modern ultrason cihazları eskilerine göre daha yüksek çıkış gücü kullanmaktadır ve renkli akım ve puls Doppler'de kullanılan çıkış gücü B-mod'a göre genellikle daha yüksektir.

**Termal Etkiler:** Ses dalgalarının absorpsiyonu sırasında enerji ısıya dönüşür. Isınmanın derecesi hem doku hem de ultrason aletinin özelliklerine bağlıdır. Isı artışı absorpsiyonun yüksek olduğu kemik dokusu gibi yerlerde fazla, absorpsiyonun az olduğu yerlerde (örneğin, amniyotik sıvı) ise azdır. Dokunun ultrasona maruz kaldığı süre önemlidir.

Yüksek ısının fetal ve embriyolojik gelişime zararları bilinmekle birlikte ısıya duyarlılık derecesi tam olarak aydınlatılamamıştır. "World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology" (WFUMB), 1,5 dereceden az ısı artışına yol açan ultrasonun kısıtlama olmaksızın kullanılabilmesini belirtmiştir. Beş dakikadan uzun süreyle 4 dereceden fazla ısı artışına neden olan ultrason uygulamalarının ise zararlı olabileceği bilinmelidir.

**Mekanik Etkiler:** Ultrason, yüksek negatif basınçlarda, gaz keseciklerinin bulunduğu yerlerde kavitasyona yol açabilir. Kontrast madde kullanımı kavitasyon riskini artırır. Mekanik etkiler açısından en riskli hasta grubu preterm bebeklerdir. Embriyo ya da fetusların bulunduğu ortamda hava bulunmadığı için, kavitasyon açısından risk grubunda olduğu düşünülmemektedir.

### Mevcut Standartlar

"American Institute of Ultrasound in Medicine" (AIUM), "National Electrical Manufacturers Association" (NEMA) ile birlikte, 1992 yılında, Termal İndeks (Tİ) ve

Mekanik İndeks (Mİ)'i içeren "Output Display Standard" 1 (ODS) geliştirmiştir. Çıkış gücünün ayarlanması iki indekse dayanır: mekanik indeks (Mİ) ve termal indeks (Tİ).

**Mekanik İndeks:** Mekanik indeks, dokudaki basınç dalgasının maksimum amplitüdünü gösterir ve mekanik etki açısından göreceli riski yansıtır. FDA, Mİ üst sınırını 1,9 olarak belirlemiştir.

**Termal İndeks:** Termal indeks, kullanılan gücün maksimum 1 derece ısı artışına yol açan güce oranıdır. Termal indeksin 1 olması, kullanılan gücün 1 derece ısı artışına neden olduğu anlamına gelir. Termal indeksin 2 olması ise, 2 kat güç kullanıldığını göstermekle birlikte her zaman 2 kat ısı artışı olduğu anlamına gelmez.

Isı artışı doku tipine ve özellikle kemik dokusunun varlığına bağlı olduğundan, termal indeks üç grupta ele alınır:

- TİS – (Soft) Yumuşak doku için termal indeks
- TİB –(Bone) Odak noktası ya da yakınında yer alan kemik dokusu için termal indeks
- TİC –(Cranium) Yüzeyde yer alan kemik dokusu (örneğin, kraniyal inceleme) için termal indeks

Fetal görüntüleme en yüksek ısı artışının kemikte olması beklenir; bu durumda, TİB en kötü senaryoyu yansıtacaktır. Kullanılan ultrason cihazında mekanik ve termal indekslerin gösterilmesi gerekir. Obstetrik Doppler yaparken TİB: 1,5 üzerinde çalışılmamalıdır.

Termal indeksler, çıkış gücü modu (B-mod, renkli-akım görüntüleme ya da puls Doppler), inceleme derinliği, transmisyon frekansı, hız skalası (Puls Repetition Frequency), renkli-akım görüntüleme alanı büyüklüğü ve odak ayarı gibi ayarlara bağlı olarak değişir.

Güvenli ultrason kullanımı için kılavuz kurallar şöyledir:

1. Ultrason yapılırken 'kabul edilebilir en düşük doz' "ALARA" (as low as reasonably achievable) prensibi uygulanmalıdır. Cihazın çıkış gücü, yapılan tetkik için yeterli fakat en düşük seviyede tutulmalı ve gerekirse arttırılmalıdır.

2. B-mod genellikle en düşük çıkış gücü ve yoğunluğa sahiptir. M-mod, renkli-akım görüntüleme ve puls Doppler'de çıkış gücü daha yüksektir ve incelenen dokuda daha fazla ısı artışına yol açabilirler. Muayeneye B-mod ile başlanmalı ve sadece gerektiğinde renkli-akım görüntüleme ve puls Doppler kullanılmalıdır.

3. Yoğunluk (ve ısı artışı) cihazın ayarlarına bağlıdır. Eğer cihaz mekanik ve termal indeksleri hesaplayabiliyorsa, bunların görünür bir yerde olması gerekir. TİB, ikinci ve üçüncü trimesterde ısı artışını en iyi yansıtan indekstir.

4. Ateşi olan gebelere özellikle özen gösterilmelidir, çünkü ultrason fetusun maruz kaldığı ısı artışını arttırabilir.

5. WFUMB, 1.5 dereceden fazla ısı artışı olmadığı takdirde, ultrasonun kısıtlama olmaksızın kullanılabilceğini bildirmiştir.

6. Birbuçğu aşan termal indeksler rutin olarak kullanılmamalıdır.

7. Gerekli bilgiler edinildikten sonra inceleme gereksiz yere uzatılmamalıdır.

### **2.6.5. OBSTETRİDE DOPPLER ULTRASONOGRAFİ**

Perinatal incelemelerin en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır. Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları şunlardır (193):

1. Fetal fizyoloji
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal anemi
4. Fetal ekokardiyogram
5. Çoğul gebelik
6. Fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi
7. Üçüncü trimesterde ve doğumda fetal kalp hızı monitörizasyonu
8. Maternal Doppler

Obstetrik doppler incelemesinde, genel doppler tekniğinde uyulacak kuralların yanı sıra, dikkat edilmesi gereken birkaç önemli özellik daha bulunmaktadır.

Bunlardan ilki hastanın pozisyonudur. İnceleme genellikle süpin ve hafif sola yatık pozisyonda gerçekleştirilir. Burada önemli olan nokta; uterin ve umbilikal arter ölçümü değerlerinde değişikliklere yol açan, supin hipotansiyon sendromundan kaçınmaktır (193).

Fetal hareket ve solunum, akım hız ve dalga formlarında ciddi değişikliklere yol açan ve incelemeler sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken noktalardır. Örneğin yüksek amplitüdü fetal solunum, fetal internal karotid arter pulsallite indeksinde (-) %25' den (+) %30' a varan değişikliğe yol açmaktadır (194).

Fetal hareketin varlığının direk olarak gözlenmesinin yanısıra, inceleme sırasında belirgin fetal hareket ya da solunumun olmadığı dönemde en az beş kardiyak

siklusun kaydedilmesi idealdir. Belirgin değişken amplitüdlerin izlenmesi fetal solunumu düşündürmelidir. Genellikle ideal şartlarda elde edilmiş traselerde bile, üç farklı kardiyak siklustan ölçülen ortalamaların alınması önerilmektedir (193).

Dopplerin günümüzdeki obstetrik uygulamaları, dalga formu analizi, renkli doppler, power doppler ve 3-Boyutlu Power doppler'i içerir. Umblikal, uterin, ovarian ve intraplasental arter akımlarının doppler dalga formu analizi, İUGG, maternal hipertansiyon, maternal lupus, diabet ve fetal hipoksinin değerlendirilmesine yardım eder.

### **2.6.5.1. UTERİN ARTER**

Uterin arter, internal ilyak arterin bir dalıdır ve uterusta fundusa doğru yükselirken sırasıyla arkuat, radyal ve spiral arterlere dallanır. Spiral arterler plasentayla temastadır ve kan spiral arterlerden yüksek hızla atılarak kotiledonları perfüze eder. Gebe olmayanlarda bir uterin arterdeki kan akımı kabaca 40 mL/dk iken gebeliğin ileri dönemlerinde sekiz-on kat artarak 400 mL/dk' ya ulaşır (uterusun termdeki kan akımı ortalama 600 ml/dk' ya ulaşır).

Transabdominal yolla görüntülenen uterin arter genellikle eksternal ilyak arter ile çaprazlaştığı yerde örneklenir. Bu çaprazlaşma noktası puls Doppler ölçümlerinin tekrarlanabilmesine olanak sağlar. İncelenen damarın uterin arter olduğundan emin olmak gerekir, çünkü arkuat dalların örneklenmesi direncin yanlış olarak düşük bulunmasına yol açabilir. Uterin arter ne kadar distalden örneklenirse, rezistans o kadar düşük ölçülür. Uterin arteri kolayca bulabilmek için, ultrason probu anneye paralel ve yere dik tutularak inguinal bölgeye koyulmalı ve sağa sola doğru yelpaze gibi açılmalıdır. Hala bulunamaz ise uterus ile mesane arasındaki sınır araştırılmalıdır. Eğer uterin arter transvaginal yoldan görüntüleniyorsa, internal os hizasında örneklenir.

Bu noktada kesik akım "puls Doppler" uygulanır ve üç ardışık birbirine benzeyen dalga akım şekli (sonogram = spektrum) elde edildiğinde dondurularak indeksler ölçülür.

Uterin arter akımlarında üç tip patoloji tanımlanmıştır:

- Yüksek ortalama direnç (sağ ve sol uterin arterin ortalaması): Rezistans (RI) ya da pulsatilite indeksinin (PI) 95. persantilin üzerinde olması
- Çift taraflı çentiklenme (Notch)
- Tek taraflı çentiklenme

Uterin arter Doppler'i gebelerde genellikle tarama testi olarak uygulanır. Uterin arter Doppler'inde "notch" (çentiklenme) konsepsiyon sırasında gebelerin hemen hepsinde, erken gebelikte ise çoğunda izlenmektedir. Bazen çentiklenme çok net olmaz, bu durumda diğer direnç göstergeleri (PI, RI) yol gösterici olur. Eğer çentiklenme bariz değilse, PI ve RI yüksek bulunduğu "var" düşük bulunduğu "yok" olarak tanımlanabilir. Gebelikte plasentasyonun oluşmasıyla birlikte yani intervillöz dolaşımın başlamasıyla uterin arterlerde direnç düşmeye başlar. Asıl değişiklik ikinci üçayda ortaya çıkar. Gebeliğin başında gebelerin hemen hepsinde uterin arterde diastolik çentiklenme varken, 12. haftada %25' inde 24-26. haftalarda ise %5' inde görülür, çoğunda kaybolur. İkinci üçaydan itibaren, uterin arterde yüksek direnç varlığı, plasentasyonun iyi bir şekilde gerçekleşmediğini düşündürür ve bu gebeler, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo placentata gibi uteroplental yetersizlik sonucu ortaya çıkan komplikasyonlara adaydır.

Uterin arter taraması birinci üçay sonunda (11-14 hafta taraması) veya daha sık olarak ikinci üçay taraması sırasında 20.-24. gestasyonel hafta arasında yapılır. Düşük riskli gebelerde rutin tarama olarak geçerliliği henüz kanıtlanamamış olsa da yüksek riskli gebelerde uterin arter Doppler'i yapılarak bu gebelerin takibi planlanabilir. Uterin arterde bilateral çentiklenme olan ya da, yüksek direnç saptanan (her iki uterin arter PI ortalaması >95. persantil) gebelerin uteroplental yetersizlik açısından yakın takibi gerekir. Tek taraflı çentiklenme ise 24. haftaya kadar oldukça sık görülür ve yakın takip gerektirecek kadar yüksek riskli bir grubu oluşturmaz. (195,196)

#### **2.6.5.2. FETAL DAMARLAR**

Uterin arter doppler' i genellikle tarama amacıyla kullanılırken, fetal doppler'ler potansiyel olarak hipoksiyle ilişkili durumlarda fetusun etkilenme derecesini belirlemeye yardımcı olur. Bu amaçla sıklıkla değerlendirilen fetal damarlar şunlardır:

- Umbilikal arter
- Orta serebral arter
- Duktus venozus
- Umbilikal ven

Daha az sıklıkla ve sadece spesifik endikasyonlarla ise şu damarlar değerlendirilir:

- Torasik arterler
- Renal arterler

- Koroner arterler
- Splenik arter
- Adrenal arter
- Hepatik venler
- İnférieur vena kava

Fetal Doppler ‘yüksek riskli’ olduğu düşünölen ve bu nedenle yakın gözlem gerektiren fetuslarda yapılır. Öncelikle fetusun o anki durumunun ciddiyeti hakkında bilgi verir, sonra da takip amacıyla kullanılır. Bu yüksek riskli grubun çoğu aslında “fetal büyüme kısıtlılığı” olan uteroplazental yetersizlik vakalarıdır.

Fetal doppler ölçümleri yapılırken, gebelik haftası, fetal büyüme, amniyotik sıvı miktarı, biyofizik profil ve hatta annenin durumu bütün olarak ele alınmalıdır. Obstetrik yönetim sadece doppler sonuçlarıyla belirlenmemelidir.

Fetal doppler’ler aşağıdaki bilgilerin ışığında yorumlanmalıdır:

- Obstetrik öykü
- Gebelik haftası ve viyabilite
- Büyüme kısıtlılığının derecesi
- Fetal hareketler
- Amniyotik sıvı indeksi
- Büyüme eğrisi
- Kardiyotokografi

**Umbilikal arter:** Obstetrikte üzerinde en fazla Doppler çalışması yapılan damardır. Her tipteki Doppler yöntemi ile kolaylıkla incelenebilir (197). Umbilikal arter Doppler’i fetal değil, plasental vasköler direnci temsil eder. Bu nedenle, başlıca fetö-plasental vasköler yatağın direnç göstergesi olarak ele alınmalıdır.

Umbilikal arter dalga akım şekilleri, kordondaki iki arterden herhangi birinden renkli akım ve puls Doppler kullanılarak elde edilebilir. Kordonun herhangi bir yeri kullanılabilir, fakat en kolayı fetusun hareketlerine bağlı artefaktların minimum olduğu plasentaya giriş yeridir. Akımın direnci kordonun fetustan çıktığı yerde en fazlayken, plasentaya yaklaştıkça azalır. Proben damara olan açısı 60°’nin altında olmalıdır. Akım normal görünüyorsa, umbilikal kordun neresinden ölçüm yapıldığı ya da kordondaki hangi arterin örneklendiği önemli değildir. Ancak anormalse, yani diyastolde akım kaybı ya da ters akım gibi patolojik bulgular varsa, en az üç değişik yerden kontrol yapılıp, hepsi de aynı şekildeyse durum "patolojik" olarak tanımlanmalıdır.

Umbilikal arter akımında üç majör patoloji vardır:

- Yüksek direnç (Pulsatilité indeksi (PI) ya da rezistans indeksi (RI) >95. persantil)
- Diyastol-sonu akım (DSA) kaybı
- Ters diyastol-sonu akım

Onaltıncı haftadan itibaren umbilikal arter dalga akım şeklinde pozitif diyastolik akım izlenmelidir. Diyastolik akımda azalma, PI'da artış, akım kaybı ve ters akım, fetoplantal direnç artışının kronolojik seyrini yansıtır. DSA kaybı plasental perfüzyonun %40-50 azaldığı, ters akım varlığı ise %70 azaldığı anlamına gelir. Gebeliğin 24.-30. haftaları arasında, umbilikal arterde DSA kaybı varsa, fetus için en fazla birkaç hafta, ters akım varsa birkaç gün vakit kaldığı anlamına gelir; intrauterin ölüm riski artmıştır. Bu haftalarda doğan yenidoğanlarda neonatal öüm riski veya morbidite de yüksek olduğu için doğum kararı vermek kolay olmaz. Umbilikal arter Doppler'inde diyastol-sonu akım kaybı gebeliğin 34. haftasından sonra, ters akım saptanması ise 32-34 haftaları arasında doğum için yeterli bir gerektir. Ancak daha erken (<32 hf) IUGG olgularında doğum kararı sadece diyastol-sonu akım kaybı ya da ters akım bulgularına dayanılarak verilmemelidir. Bu vakalar pretem IUGG olup çok yüksek perinatal mortaliteye sahiptir. Umbilikal arterde diyastolik akım kaybı ya da ters akım saptandığında, iyi bir yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan tersiyer bir merkezde hospitalizasyon, fetal venöz Doppler ve biyofizik profil ile takip gerekir. (195, 196)

**Orta Serebral Arter:** Fetal baş bipariyetal çapın ölçüldüğü kesitte görüntülenip, prob hafifçe açılarak sfenoid kemiğin majör kanadı bulunur. Orta serebral arter (OSA) sfenoid kemiğin majör kanadını izler, burada renkli akım doppler ile kolaylıkla görüntülenir. Willis poligonun öne-laterale doğru uzanan en büyük dalıdır. Poligona en yakın yerinde puls Doppler ile örneklenir. Fetal başa proba bası yapılmamasına dikkat edilmelidir çünkü basıya bağlı olarak OSA PI geçici olarak yükselebilir. Fetal baş, özellikle baş prezentasyonunda, genellikle transvers durduğundan serebral arter kolaylıkla görüntülenebilir.

22.-28. haftada normal OSA dalga akım şeklinde diyastol-sonu akım ya hiç izlenmez ya da çok azdır. Hatta sağlıklı fetuslarda dahi az miktarda ters akım görülmesi nadir değildir. 28.-34. haftadan itibaren sıklıkla az miktarda DSA görülür ve bu normal bir bulgudur. 34. haftadan sonra ise, göreceli olarak deoksijene kanın serebral dolaşıma

yönlendirilmesine yol açan kardiyak akım değişiklikleri nedeniyle "fizyolojik redistribüsyon" (OSA direncinde azalma) ortaya çıkabilir.

Hipoksida OSA' da progresif direnç azalışı izlenir. Buna "beyin koruyucu etki" denir. Görülmesi IUGG tanısını ve derecesini belirlemede umbilikal artere yardımcıdır. Sadece orta serebral artere bakılarak doğum kararı verilmez. Ancak umbilikal arterin genellikle normal olduğu geç IUGG (>34hf) tanısında yararlı olabilir. Fetal asidemiye yol açan ağır hipoksida (fetal dekompanasyon) ise, irreversibl fetal kalp hızı değişiklikleri ya da fetal ölüm gerçekleşmeden önce kısa süreyle (genellikle 24-48 saat) OSA pulsatilite indeksinde paradoksal bir artış görülebilir.

Fetus daha matür hale geldikçe (34. haftadan sonra), sol atriyum ve ventrikülden geçen deoksijene kan beyne yönlendirilir. Bu durum, 'fizyolojik' beyin-koruyucu etkiye yol açar. Orta serebral arterdeki bu akım şekli, gebeliğin daha erken dönemlerinde patolojik olarak değerlendirilmesine karşın, bu dönemde normaldir(195,196).

**Duktus Venozus:** Duktus venozus umbilikal ven ile kalp arasındaki kısa ve dar bağlantıdır. Oksijenize kan umbilikal venden foramen ovale'ye doğru fetal dolaşıma yönlendirilir. Bu nedenle, duktus venozustaki kan akımı bu iki yapı arasındaki basınç farkını yansıtır. Duktus venozus, pulmoner arterin bir dalı olan ve sağ ventrikülden çıkan kanı, akciğerleri 'bypass' ederek aortaya yönlendiren "duktus arteriyozus" ile karıştırılmamalıdır.

Duktus venozus dalga-akım şekli, inferior vena kava ve hepatic venlerinkinden kolayca ayırdedilebilir. Duktus venozusun anormal Doppler bulguları şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Direnç artışı (pulsatilite indeksi (venöz), PIV >95. persantil)
- Bazale yaklaşan 'a' dalgası
- Ters 'a' dalgası ('a' dalgasının bazalin altında olması)

Ters 'a' dalgası kötü bir bulgudur ve fetal kardiyak dekompanasyona işaret eder. Uteroplasental yetersizlik zemininde ağır hipoksi/asidemi varlığında ortaya çıkabilir. Sağ kalp yükünün arttığı diğer dekompanse durumlarda (örneğin, ikizden ikize transfüzyon sendromundaki alıcı fetusta) görülebilir. Bu bulgu, aynı zamanda birinci üç ayda kromozom hastalıklarının taranmasında kullanılan bir bulgudur. Ayrıca son dönem fetal anemi ya da viral miyokarditte de ortaya çıkabilir. Kabaca dekompanse sağ kalp yetmezliği anlamına gelir (195, 196).

**Umbilikal ven:** Normal gebelerde venöz akım düşük hızda ve sabittir. Fetal solunum hareketleri sırasında varyasyonlar izlenebilir. Akan kanın volumü gebelik süresince artmaktadır. Ancak fetal ağırlığa göre hesaplandığında sabit olduğu görülmektedir (100–120 ml/kg/dk).

**Fetal aorta:** Ölçüm genellikle, fetal solunum olmadığı dönemde ve diyaframın hemen üzerinden yapılır. Akan kanın volumü, sistolik, diastolik ve ortalama akım hızı gebelik ilerledikçe artar ve terme yakın sabit olur. Bunun nedeni, gebeliğin sonlarına doğru kan akımının önemli bir kısmının serebral dolaşıma doğru olmasıdır. Ana karotid arterde, ortalama akım hızındaki artış ve akıma karşı direncin azalması bu düşüncüyü desteklemektedir (198). Azalan plasental direnç nedeniyle, aort kanının %60–70' inin plasentaya geçtiği düşünüldüğünde, gebeliğin ilerleyen haftalarında S/D oranı diastolik akımın artmasına bağlı olarak azalmaktadır. Aortik pulsallite, kardiyak kontraktileden, umbilikal arter pulsallitesinden daha fazla etkilenir. Ayrıca aynı uygulayıcı tarafından farklı ölçümler yapılabilme olasılığının en fazla olduğu damarlardan birisidir. Bu nedenlerden dolayı elde edilen sonuçlar tartışmalı olsada diastol sonu akımının yokluğu her zaman için anormal olarak kabul edilir.

**İnferior vena kava:** Bifazik akım paterni gösterir. Ventriküler sistol sırasında pik değere ulaşır, erken diastolde, hızlı ventriküler doluş fazında ikinci bir pik yapar. Diastol sonunda atriyal kontraksiyon sırasında akım kısa bir süre için durur. Genellikle diyaframın hemen altından ölçülür. Sağ atriuma yakın ölçümlerde tersine dönmüş akım normalde izlenebilir. İnferior vena kavada akım intratorasik basınçla ilişkili olup, fetal solunum hareketleri ve kalp atım hızından etkilenir (199).

**Renal arter:** Genellikle renal arter Doppler ölçümleri, renal hiluslar düzeyinden yapılır. Son yıllarda renkli kodlama sayesinde inceleme süresi belirgin olarak azalmıştır. Normal gebelikte ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte, fetal renal arterlerde diastolik akım giderek artar. Gelişme geriliği olan bebeklerde, renal arterlerdeki pulsallite indeksleri belirgin olarak yüksek bulunmuş olup, bu bulgunun redistribüsyona bağlı olarak böbreklere giden kanın azalmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca gelişme geriliği ile birlikte oligohidroamnionun saptandığı, olgularda renal arter Doppler indekslerindeki yükselmenin daha belirgin olduğu belirtilmektedir (200, 201).

**Splenik Arter:** Splenik arter çölyak gövdenin en büyük dalıdır ve orta hattan dalağa doğru seyreder. Midenin arkasında kıvrımlı bir damardır. Splenik arter

örnekleme en iyi şekilde, mide düzeyinde fetal abdomenin transvers kesitinde, fetal omurga saat 3 ya da 9 pozisyonunda iken yapılır. Bu pozisyonda çölyak gövdesi net olarak görüntülenemez, çünkü yönü sıklıkla ultrason ışınına diktir. Standart öneri, örnek hacmini damarın proksimal segmentine, çölyak gövdenin başlangıcına yerleştirmektir. Splenik arterin akış hız dalga form değerlendirilmesinde kullanılan doppler indeksleri pik sistolik hız (PSV), diyastol sonu hızı (EDV), zaman-ortalama maksimum hız (Tmax), PI ve RI' yi içermektedir (202).

Splenik arterdeki kan akış hızları gebelik yaşının ilerlemesiyle artar. PI ile gebelik yaşı arasındaki ilişkinin ters parabolik şekli vardır ve bu bağlamda orta serebral arterin PI' ne benzemektedir.

Splenik arter hakkında az sayıda çalışma bildirilmiştir ve ağırlıklı olarak SGA' lı (Small for gestational age) fetüslere ve fetal anemiye odaklanmıştır. SGA' lı fetüslerde, özellikle de umbilikal arter doppler velosimetrelerinde anormallik bulunanlarda, normal kontrollerden daha düşük bir ortalama fetal splenik arter PSV, daha düşük bir PI ve daha düşük bir RI söz konusudur. Bu durum, splenik arterdeki akışa impedansın azaldığını ve dalağın fetal hipoksiye kompansatuvar eritropoez sağlaması için gerekli olabilecek daha büyük bir splenik perfüzyonu yansıtmaktadır (203).

Splenik arter doppler velosimetrisi, Rh-alloimmünizasyonunun neden olduğu fetal aneminin değerlendirilmesi için önerilmiştir. Etkilenen fetüslerde sıklıkla ekstramedüler eritropoeze bağlı splenomegali vardır. Medyanın katları şeklinde ifade edilen splenik arter PSV ile hem fetal kan naklinden önceki hem de sonraki fetal hemoglobin konsantrasyonu arasında bir korelasyon vardır. Yeni bir indeks olan deselerasyon açısı, Rh-izoimmünize fetüslerde hidrops gelişiminden önce ağır aneminin öngörülmesi için önerilmiştir (204).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1.HASTA VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışma prospektif bir araştırma olarak planlandı. Çalışmaya katılan olgular, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji Kliniği' nde Temmuz 2016–Kasım 2016 tarihleri arasında yatan erken membran rüptürü olan gebeler (n=33) ve Gebe Polikliniği' ne başvuran kontrol grubu gebeler (n=40) arasından seçildi. Çalışma için Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmaya 24.-34. gestasyonel hafta arasındaki obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan hasta ve kontrol grubu olarak toplam 73 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri; tekil gebelik, >18 yaş, 24.gebelik haftası-33+6.gebelik haftası, EFW (%10-%90 persantil), Erken membran rüptürü tanısı alan olgular, Kontrol grubu olarak erken membran rüptürü olmayanlar olarak belirlendi. Gebeler belirlemiş olduğumuz; maternal (diabetes mellitus, preeklampsi-eklampsi, çoğul gebelik, sigara kullanımı) ve fetal (ağır intrauterin gelişme geriliği, ölü fetus, yaşamla bağdaşmayan fetal anomali) faktörlerin varlığında çalışmaya dahil edilmedi.

Prematür preterm erken membran rüptürü tanısı; hastanın anamnezi dikkate alınarak, kuru vaginal spekulum muayenesinde aktif su gelişi gözlenmesi ile konuldu. Aktif su geliş gözlenmeyen hastalarda ise; ek olarak vaginal turnusol kağıdı ile pH ölçümü yapılarak veya tek basamaklı immunoassay testi (Amnisure) yapılarak doğrulandı. Bütün hastalar çalışma ile ilgili önceden hazırlanmış olan aydınlatılmış onam ile bilgilendirildi.

Prematür preterm erken membran rüptürü olan hastaların hepsi hastaneye yatırılarak takip edildi. Bütün hastalar Perinataloji servisinde; vital bulgular, uterin hassasiyet ve günlük NST ile takip edildi. Hepsine ampirik olarak ampisilin 4 gr/gün başlandı. 34. gebelik haftasının altındaki bütün gebelere fetal akciğer matürasyonunu sağlamak amacı ile 12 saat ara ile toplam 2 doz betametazone intramuskuler olarak yapıldı. Aktif doğum eylemi başladığında, fetal distress durumu tespit edildiğinde ve koriyoamnionit bulguları saptandığında (38°C üzerinde maternal ateş, uterin hassasiyet, kötü kokulu akıntı, maternal taşikardi, fetal taşikardi '160 atım/ dakika ve üzeri', beyaz küre yüksekliği '15.000 lökosit/mikrolitre ve üzeri', artmış CRP) konservatif yönetime

son verildi. Hastalar obstetrik endikasyonlar doğrultusunda; normal doğum, indüksiyonlu normal doğum ve sezaryen ile doğurtuldu.

### **3.2.ÖLÇÜLEN PARAMETRELER**

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerde öncelikle rutin obstetrik değerlendirme yapıldı. Fetal yaş ve büyüme, amniyon sıvı volümü, fetüs sayısı, fetal kalp aktivitesi, fetal prezentasyon, plasentanın yerleşimi ve yapısı ile fetal anatomi değerlendirildi. Ayrıca myom veya adneksiyal kitle lezyonlarının varlığı araştırıldı.

Tüm gebelerin yaşı ve gebelik haftası kaydedildi. Gebelik haftası gün olarak hesaplandı. Ayrıca tüm gebelerde fetal dalak boyutu ölçüldü, cm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Her hastanın amniyon sıvı indeksleri (AFİ) hem dört kadran ölçümü toplamı alınarak hem de en derin cep olarak iki ayrı veri şeklinde kaydedildi.

Bu verilerden sonra RDUS değerlendirmeye geçildi. Fetal splenik arter, aksiyal bir düzlemde görselleştirildi ve aortun önündeki çölyak arterde menşei ve midenin arkasındaki dalağa doğru rotası belirlendi.

İncelemede, splenik artere ait akım paternleri değerlendirilerek doppler indeksleri ölçüldü. Akımı değerlendirmek için ölçülen doppler indeksleri ise şunlardı:

- a) Peak Sistolik Volum (PSV)
- b)Sistolik hız/Diastolik hız oranı (S /D)
- c)Rezistivite indeksi (RI)
- d)Pulsalilite indeksi (PI)
- e) Zaman-ortalama maksimum hız (Tmax)

Doppler ölçümleri gebeler supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken gerçekleştirildi. Tüm doppler indekslerinin ölçümü sırasında, fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı.

### **3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME**

Hasta ve Kontrol grubuna ait doppler indeks ölçümleri her gebe için ayrı ayrı kaydedildi ve elde edilen veriler doğrultusunda, incelenen splenik artere ait her 5 indekste görülen değişiklikler istatistiksel olarak SPSS for MacOS 22.0 paket programında değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$

standart sapma şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerde, gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenler de Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. P <0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Perinatoloji Kliniği'nde yatarak takip edilen 24.-34.gebelik haftaları arasında olan prematür preterm erken membran rüptürlü (PPROM) olgular ile gebe polikliniğimize başvuran erken membran rüptürü olmayan 40 kontrol hastası karşılaştırıldığında her iki grupta yaş dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,306)

**Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubu Gebelerin Yaş Dağılımı**

	Kontrol grubu (n=40)	PPROM grubu (n=33)	P değeri
Yaş	28,20 ± 5,37	29,72 ± 6,94	0,306

\*Ort± SS

PPROM grubunda ortalama yaş 29,72 ± 6,94, Kontrol grubunda ortalama yaş 28,20 ± 5,37 olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki gebelerin gebelik haftaları gün olarak hesaplandı ve Tablo 3' de verildi.

**Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubu Gebelerin Gebelik Günleri**

	Kontrol grubu (n=40)	PPROM grubu (n=33)	P değeri
Gebelik günü	202,70 ± 21,96	204,87 ± 20,93	0,668

\*Ort± SS

PPROM grubunda gebelik günü 204,87 ± 20,93, Kontrol grubunda gebelik günü 202,70 ± 21,96 olarak bulundu.

Yaş ve gebelik günü açısından iki grubun arasında anlamlı bir fark olmadığı ve istatistiksel olarak kıyaslanabilir olduğu belirlendi (P>0.05).

Hasta ve kontrol grubundaki gebelerin amniyon sıvı indeksleri (AFİ) dört kadran ölçümlerinin toplamı ve en derin cep şeklinde kaydedildi ve karşılaştırıldı. AFİ ve en derin cep her iki grupta anlamlı olarak farklı bulundu (p=<0,05). Erken membran rüptürü olan hastaların %18' inde (n=6) amnios sıvı miktarının normal olduğu, %33.3' ünde (n=11) orta derecede oligohidramnios, %27.2' sinde (n=9) ağır oligohidramnios, %12.1' inde (n=4) anhidramnios olduğu saptandı.

**Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubu Gebelerin Amniyon Sıvı İndekslerinin Karşılaştırılması**

	Kontrol grubu (n=40)	PPROM grubu (n=33)	P değeri
AFİ	15,58 ± 2,54	6,22 ± 4,38	<0,001
En derin cep	5,13 ± 1,11	2,63 ± 1,59	<0,0001

\*Ort± SS

Hasta ve kontrol grubundaki gebelerin RDUS incelemesindeki Fetal Splenik Arter' e yönelik tüm doppler indeksleri ayrı ayrı kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = > 0,05$ ).

**Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Gebelerin Fetal Splenik Arter Doppler İndekslerinin Karşılaştırılması**

	Kontrol grubu (n=40)	PPROM grubu (n=33)	P değeri
SA PSV (cm/s)	31,12 ± 5,67	32,80 ± 5,95	0,226
SA S/D	4,97 ± 1,34	4,63 ± 1,54	0,319
SA PI	1,70 ± 0,38	1,58 ± 0,39	0,198
SA RI	0,79 ± 0,06	0,77 ± 0,08	0,263
SA Tmax (cm/s)	14,79 ± 3,03	16,49 ± 3,14	0,023

\*Ort± SS

Hasta ve kontrol grubu gebelerin fetal dalak boyutları karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,037$ ). Preterm erken membran rüptürü olan gebelerde dalak boyutlarının kontrol grubuna oranla daha küçük olduğu saptandı.

**Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubu Gebelerde Fetal Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması**

	Kontrol grubu (n=40)	PPROM grubu (n=33)	P değeri
Dalak Boyutu	4,27 ± 1,37	3,68 ± 1,00	0,037

\*Ort± SS

Çalışmamızda ayrıca PPR0M' lu olgular koryoamniyonit olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grupta incelendi. Bu hastalarda koryoamniyonit tanısı klinik olarak

konuldu. (38°C üzerinde maternal ateş, uterin hassasiyet, kötü kokulu akıntı, maternal taşikardi, fetal taşikardi '160 atım/ dakika ve üzeri', beyaz küre yüksekliği '15.000 lökosit/mikrolitre ve üzeri', artmış CRP) ve bu hastalarda konservatif yönetime son verilerek hastalar doğurtuldu.

Bu hastaların ayırımında kullanılan laboratuvar belirteçlerinden her iki grupta CRP değerleri arasında anlamlı fark bulundu. (p= 0,011)

**Tablo 7. Koryoamniyonit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerde CRP değerlerinin Karşılaştırılması**

	Koryoamniyonit olan PPROM'lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyonit olmayan PPROM'lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
CRP	15,76 (1,96-320,76)	6,68 (2,25-72,60)	0,011

Koryoamniyonit olan PPROM'lu hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grupta yaş dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,953)

**Tablo 8. Koryoamniyonit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerin Yaş Dağılımı**

	Koryoamniyonit olan PPROM' lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyonit olmayan PPROM' lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
Yaş	25 (22-43)	26 (19-43)	0,953

Her iki gruptaki PPROM'lu gebelerin gebelik günleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p= 0,254)

**Tablo 9. Koryoamniyonit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerin Gebelik Günleri**

	Koryoamniyonit olan PPROM' lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyonit olmayan PPROM' lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
Gebelik Günü	183 (182-232)	186 (170-238)	0,254

Koryoamniyotit olan hastaların AFİ ölçümleri median değerler arasında fark olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. (p=0,290)

**Tablo 10. Koryoamniyotit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerin Amniyon Sıvı İndekslerinin Karşılaştırılması**

	Koryoamniyotit olan PPROM' lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyotit olmayan PPROM' lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
AFİ (cm)	7,8 (0-13,8)	2,95 (0-15)	0,290

PPROM'lu gebelerden koryoamniyotit olanların fetal splenik arter RDUS incelemesi'nde de ölçülen indekslerin her birinde de koryoamniyotit olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. (p= > 0,05).

**Tablo 11. Koryoamniyotit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerde Fetal Splenik Arter Doppler İndekslerinin Karşılaştırılması**

	Koryoamniyotit olan PPROM'lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyotit olmayan PPROM'lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
SA PSV (cm/s )	29,13 (28,30-38,57)	30 (26,25-50,88)	0,290
S/D	4,18 (3,56-8,30)	3,38 (2,59-7,50)	0,370
PI	1,36 (1,25-2,38)	1,2 (0,98-2,43)	0,648
RI	0,75 (0,72-0,88)	0,66 (0,61-1,00)	0,706
SA Tmax (cm/s )	15,83 (10,66-18,06)	17,34 (12,75-26,36)	0,309

Çalışmamıza katılan 33 PPROM'lu gebe ve 40 kontrol grubu gebeler arasında fetal dalak boyutu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuş olmasına rağmen, koryoamniyotit olan PPROM'lu gebeler ile olmayanlar karşılaştırıldığında fetal dalak boyutları arasında anlamlı fark bulunmadı. (p= 0,984)

**Tablo 12. Koryoamniyonit Olan ve Olmayan PPROM'lu Gebelerde Fetal Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması**

	Koryoamniyonit olan PPROM'lu hastalar n=9 Median (Min-Max)	Koryoamniyonit olmayan PPROM'lu hastalar n=24 Median (Min-Max)	P değeri
Dalak Boyutu	3,6 (1,84-5,32)	3,74 (1,9-5,44)	0,984

## 5. TARTIŞMA

Erken membran rüptürü (EMR) veya amniorheksis, doğum eylemi başlamasından bağımsız olarak fetal zarların yırtılarak amniyotik sıvının vaginadan gelmesidir. Doğum eylemi başlamadan, uterin kontraksiyonların başlamasından önce gerçekleşirse Preterm Membran Rüptürü (PROM), 37. gebelik haftasından önce fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi Prematür Preterm Membran Rüptürü (Preterm Premature Rupture of Membranes= PPRM) olarak adlandırılır (2).

Etyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PPRM ve PROM, benzese de PPRM' da membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Preterm prematür membran rüptürüne sebep olarak tek bir etiyoloji gösterilememekle beraber birçok risk faktörü PPRM ile ilişkilendirilmiştir. Düşük sosyoekonomik durum, sigara, seksüel geçişli hastalık öyküsü; daha önce erken doğum öyküsü, vaginal kanama veya polihidramnios ve çoğul gebelik gibi nedenlere bağlı olarak uterusun aşırı gerilmesi preterm prematür membran rüptürü riskini artırır (82). Serklaj uygulaması ve amniosentez sonrasında da erken membran rüptürü tablosu gelişebilir. İntrauterin enfeksiyon, sonrasında meydana gelen inflamasyon ve sitokin bağımlı proteaz üretimi membranları zayıflatabilir (18).

PROM tüm term doğumların %5 – 15' inde, tüm preterm doğumların ise %20 – 40' ında gözlenir. Tüm gebeliklerin % 1 – 4' ünde görülen PPRM ise perinatal mortalite, neonatal morbidite ve maternal enfeksiyon riskini önemli derecede artıran etkenler arasında yer almaktadır (4).

PPRM tanı, tedavi ve yönetimi çok sık tartışılmasına rağmen hala belirlenmiş bir konsensüs bulunmamaktadır. Güncel yaklaşım preterm erken membran rüptürü olgularının tedavisinde, özellikle 34. gestasyonel haftayı tamamlamamış olgularda prematüriteye bağlı fetal komplikasyonları önleyebilmek için fetal distress bulgusu, aktif doğum eylemi ve enfeksiyon işaretleri olmadığı sürece yatak istirahatı ile izlemdir. Fetal akciğer maturitesi gerçekleşinceye kadar asendan enfeksiyon işaretleri değerlendirilerek beklenilebilir (205).

PPRM' da bekleme tedavi modalitesini uygulayabilmek için koryoamnionit riski taşıyan bu hastaların enfeksiyonun erken tanısı gereklidir. Çünkü intrauterin enfeksiyonun klinik işaretleri geç döneme kadar görülmeyebilir. Ancak subklinik intraamniotik enfeksiyon şüphesinde kullanılacak klinik metodlar sınırlı sayıda ve yetersizdir. İnvazif bir girişim olan amniosentez ile amniotik sıvıda birçok farklı inflamasyon mediatörü değerlendirilerek koryoamnionit tanısı kesin olarak konulabilir.

Ancak bu işlem birçok komplikasyona sebep olabileceğinden rutin kullanımı yoktur. Ayrıca işlem kendi başına enfeksiyon riski taşır. Üstelik sık tekrarlanabilir bir yöntem olmadığından, preterm erken membran rüptürü takibinde uygun bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. İşlemin dezavantajlarından bir diğeri ise preterm EMR olgularında azalmış amniyon mayi volümü nedeniyle teknik zorluktur (206). Bu yüzden subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısı için kolay ve sık uygulanabilecek metotlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmalar, spontan preterm doğumu tahmin etmeye yararlı olduğu ileri sürülen servikovajinal fetal fibronektin, serviksin transvajinal ultrasonografik ölçümü ve bakteriyal vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan ve dolaylı tanınması gibi özellikli tekniklere yönelmiştir (12-16).

Obstetri' de preterm prematür membran rüptürü ile hospitalize edilen hastalarda beyaz küre sayımı, CRP gibi enfeksiyon belirteçleri ile takipleri yapılmaktadır. Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden, preterm eylemde enfeksiyon gösterme açısından güvenilir bir test değildir. Yine enfeksiyonu gösteren klinik bir bulgu olan ateş, enfeksiyonun ileri evresinde yükselmektedir (7, 9, 19, 20).

Koryoamnionitlerin önemli bir bölümü antenatal dönemde belirti vermez. Ancak ciddi vakalarda ateş, lökositoz, artmış CRP düzeyi gibi sistemik veya vajinal akıntı, uterus hassasiyeti gibi lokal belirtiler ortaya çıkabilmektedir (21). Koryoamnionitte, fetal inflamasyon bulgularının olması funisit, artmış kord IL-6, CRP seviyesi, timus involusyonu inflamasyonun fetüs açısından daha ciddi bir seviyede olduğunu göstermektedir (22).

Koryoamnionit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuar yanıt sendromu (FIRS) olarak isimlendirilir. FIRS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açan immun sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur. Esas olarak kordosentezle alınan örneklerde fetal venöz plazma IL-6, CRP seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlanmıştır (23). FIRS preterm eylemdeki veya PROM'lu kadınların bir kısmında mevcuttur. FIRS' un tokolize cevapsızlıkla ve multisistem tutulumuna ek olarak PVL, serebral palsy, fetal sepsis, fetal kardiyak disfonksiyonu, hipotiroidi, prematüre retinopatisi (ROP) ve BPD gibi fetal-neonatal morbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Bağıışıklık ve hematopoietik sistemin bir organı olan fetal dalak, intrauterin enfeksiyona yanıtta yer alır. Ölen koryoamniyonitli (plasentanın histolojik incelemesinde görülen) ve sepsisi kanıtlanmış (postnatal kan kültüründen pozitif çıkan) yenidoğanların ve koriyoamniyonit nedeniyle ölen fetusların dalaklarında morfolojik değişiklikler gösterilmiştir (25).

Bu gözlemler, fetal enflamatuvar yanıt ile sepsis'in splenik tutulum açısından olduğunu göstermektedir. Splenik morfolojik değişikliklere ek olarak, splenik dolaşımın değişimi, sepsisli erişkin sıçanlarda da görülmüştür (209, 210). Endotoksemi, splenik kapillerlerde hidrostatik ekstravazasyona yol açan hidrostatik basıncın artmasına neden olur. Bu fenomen, splenik hiler venüllerde daha fazla ve daha uzun süren daralma ile pre ve postkapiller vasküler tonunun regülasyonu ile sağlanır (211, 212). Ekstravaze sıvı splenik lenfatik rezervuarlara dağıtılır ve splenik vasküler çarşı çevresindeki bağ dokusunda birikim olur (213, 214). Splenik vasküler sistemde ve çevreleyen bağ dokusunda açıklanan değişiklikler splenik ven uyumluluğunu azaltabilir ve splenik vende görünür pulsasyonların görülmesine katkıda bulunabilir (215).

Bu önceki bulgulara dayanarak, fetal splenik arterde de FIRS veya yüksek fetal inflamatuvar yanıtı fetusların farklı akış paterni gösterebileceği hipotezini oluşturduk.

Çalışmaya 24.-34. gestasyonel hafta arasındaki obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan hasta ve kontrol grubu olarak toplam 73 gebe dahil edildi.

PPROM tanısı alan 33 gebe ile PPRM olmayan 40 gebe maternal yaş, gebelik günü, amniyon sıvı indeksi, fetal splenik arter doppler indeksleri ve fetal dalak boyutu açısından karşılaştırıldı.

Yapılan çalışmalarda %80' ine preterm erken membran rüptürünün neden olduğu preterm doğumların etyolojisinde en önemlisinin anne yaşı olduğu, 20 yaşı altı gebeliklerde preterm doğum oranlarının örneğın vaginal enfeksiyonların sık olması nedeniyle belirgin olarak arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (218).

Bizim çalışmamızda PPRM'lu hastalar ile kontrol grubu gebelerde maternal yaş karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde PPRM' lu gebelerde koryoamniyonit gelişen hastalar ve koryoamniyonit olmayan hastalar arasında da maternal yaş açısından anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedenini çalışma grubumuzdaki gebe sayısının azlığına veya gebelerin düşük riskli gruptan değil rastgele seçilmiş olmasından dolayı olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki gebeler obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan 24.-34. gestasyonel hafta arasındaki gebelerden seçildi ve

yapılan istatistikle iki grup arasında gestasyonel hafta açısından anlamlı fark izlenmedi. Bu da iki grup arasında karşılaştırılmak istenen diğer parametlerin gestasyonel haftadan bağımsız olması amacını desteklemektedir.

Ramsey ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada koriyoamniyonit gelişen hastaların ortalama gebelik haftasını  $29\pm 4,0$ , gelişmeyenlerin ise  $32.8\pm 3.6$  olarak bulmuşlar, yine aynı çalışmada latent periyot süresi koriyoamniyonit gelişenlerde  $6.0\pm 3.3$  (gün), gelişmeyenlerde ise  $2.9\pm 6.2$  (gün) olarak hesaplamışlar ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (66). Osmanağaoğlu ve arkadaşlarının 430 PPRM tanısı almış hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise gestasyonel hafta ve latent periyot süresi açısından koriyoamniyonit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bir fark bulamamışlardır (219).

Bizim çalışmamızda da PPRM'lu gebeler arasında koriyoamniyonit gelişenler ile gelişmeyenler arasında gebelik haftası yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Amniyotik sıvının azaldığı PPRM olgularında neonatal ve maternal enfeksiyonun daha sık oluşma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Vintzileous ve ark. oligohidramnioslu vakalarda enfeksiyon insidansının yanı sıra, sık değişken deselerasyonlar, yüksek sezaryen hızı, düşük Apgar skoru ve yüksek perinatal ölüm hızı saptanmışlardır. Azalan amniyotik sıvının anormal amniyotik sıvıya göre bakteriyostatik etkisinin azalabileceği açıklama olarak getirilmektedir. Şiddetli oligohidramnios olguları enfeksiyöz morbidite açısından en riskli grup kabul edilmektedir (220). Karabulut ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada oligohidramnioslu olgularda koriyoamniyonit ve neonatal enfeksiyon insidansını olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır (221). Park ve ark. 129 PPRM tanısı almış olgu üzerinde yaptıkları çalışmada  $ASV\leq 5$  cm olan olgularda pozitif amniyotik sıvı kültürü, klinik koriyoamniyonit, düşük doğum gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı oranını  $ASV>5$  cm olanlara göre daha yüksek saptamışlar ( $p<0.05$  her biri için) (87). Amniyotik sıvı volümü 5 cm ve altında olan PPRM olgularında maternal enfeksiyon riskinde ve sezaryen ile doğum sıklığında artış olduğu Borna ve ark. yaptıkları çalışmada da bildirilmiştir (222). Yine aynı çalışmada oligohidramnios varlığı neonatal morbiditeyi etkilemediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda PPRM'lu gebelerin amniyon sıvı indeksleri ile kontrol grubunun amniyon sıvı indeksleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Bu da PPRM' la birlikte azalan amniyotik sıvı indeksinin de perinatal komplikasyonların etyolojisinde rol oynadığını gösteren çalışmaları desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda

koryoamniyonit geçiren PPROM'lu gebeler ile koryoamniyonit olmayanlar arasında amniyon sıvı indeksi açısından anlamlı fark bulunamadı. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı düşünülmüştür.

Literatürde enfeksiyon parametrelerinin preterm prematüre membran rüptürü tanımlı hastalarda değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Kopyra ve arkadaşlarının 2010 yılında 46 preterm prematür membran rüptürü tanısı almış hastada, IL-6 ve CRP değerlerinin intraamniyotik enfeksiyondaki kullanımı araştırılmıştır. CRP ve IL-6'nın intraamniyotik enfeksiyonu öngörmeye yüksek tanı değeri olduğunu saptamışlardır (216).

2004 yılında Wiwanitkit tarafından yayınlanan derlemede koryoamniyonitte CRP değerleri yorumlanmıştır. 466 olguyu kapsayan 6 çalışma incelenmiştir. Koryoamniyonit tanısı plasentanın histolojik incelemesi ile konfirme edilmiştir. Bu meta analizde koryoamniyonit (n=466) prevalansı %41 (n=191) olarak bulunmuş. CRP'nin koryoamniyonitteki tanısında duyarlılığı %72,8, seçiciliği %76,4 olarak saptanmıştır. Yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları %23,6 ve %27,2 olarak belirlenmiştir. CRP ölçümünün koryoamniyoniti tespitinde iyi bir araç olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (217).

Bizim çalışmamızda PPROM'lu gebelerde koryoamniyonit tanısı klinik olarak konuldu. (38°C üzerinde maternal ateş, uterin hassasiyet, kötü kokulu akıntı, maternal taşikardi, fetal taşikardi '160 atım/ dakika ve üzeri', beyaz küre yüksekliği '15.000 lökosit/mikrolitre ve üzeri', artmış CRP) ve bu hastalarda konservatif yönetime son verilerek hastalar doğurtuldu.

Bu hastaların ayırımında kullanılan laboratuvar belirteçlerinden her iki grupta CRP değerleri arasında anlamlı fark bulundu. (p= 0,011). Bu sonuç her ne kadar tek başına koryoamniyonit tanısını koydurmasa da diğer klinik bulgularla birlikte tanıyı desteklemektedir.

Histolojik koryoamniyonit ile komplike olan gebeliklerden alınan fetüslerin hem B hem de T lenfositleri içeren ciddi dalak hücresi yetersizliğine sahip oldukları gösterilmiştir (207). Aynı morfolojik özellikler yenidoğanlarda ve sepsisli erişkinlerde tanımlanmıştır (208).

Musilova ve ark. yaptığı bir çalışmada dalağa prenatal sonografik bir yaklaşımla, FIRS ile ilgili patolojik bir senaryoya kıyasla normal şartlarda sürekli (non-pulsatil) olması beklenen splenik ven akış modelinin incelenmesine odaklanılmıştır (25).

Bizim çalışmamızda PPROM' lu gebelerin fetal splenik arter'ine yönelik RDUS inceleme yapılarak ölçülen doppler indeksleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Literatürde splenik arter hakkında az sayıda çalışma bildirilmiştir ve ağırlıklı olarak SGA' lı fetüslere ve fetal anemiye odaklanılmıştır. SGA' lı fetüslerde, özellikle de umbilikal arter doppler velosimetrelerinde anormallik bulunanlarda, normal kontrollerden daha düşük bir ortalama fetal splenik arter PSV, daha düşük bir PI ve daha düşük bir RI söz konusudur. Bu durum, splenik arterdeki akış impedansının azaldığını ve dalağın fetal hipoksiye kompensatuvar eritropoez sağlaması için gerekli olabilecek daha büyük bir splenik perfüzyonu yansıtmaktadır (203).

PPROM' lu gebelerin fetal dalak boyutları ve fetal splenik arter doppler velosimetreleri incelendiğinde ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dalak boyutunun anlamlı olarak küçüldüğü izlenmiştir. Ancak splenik arter akış impedansında ise anlamlı fark saptanamamıştır. Ayrıca PPROM' lu gebeler arasında koryoamniyonit geçirenlerin de geçirmeyenlere kıyasla hem fetal dalak boyutlarında hem de doppler indekslerinde anlamlı değişiklik saptanamamıştır.

## 6. SONUÇ

PPROM tanı, tedavi ve yönetimi çok sık tartışılmasına rağmen hala belirlenmiş bir konsensüs bulunmamaktadır. Güncel yaklaşım preterm erken membran rüptürü olgularının tedavisinde, özellikle 34. gestasyonel haftayı tamamlamamış olgularda prematüriteye bağlı fetal komplikasyonları önleyebilmek için fetal distress bulgusu, aktif doğum eylemi ve enfeksiyon işaretleri olmadığı sürece yatak istirahatı ile izlemdir. PPRM'da bekleme tedavi modalitesini uygulayabilmek için koryoamnionit riski taşıyan bu hastaların enfeksiyonun erken tanısı gereklidir. Çünkü intrauterin enfeksiyonun klinik işaretleri geç döneme kadar görülmeyebilir.

Hospitalize edilen hastalar beyaz küre sayımı, CRP gibi enfeksiyon belirteçleri ile takipleri yapılmaktadır. Koryoamnionitlerin önemli bir bölümü antenatal dönemde belirti vermez. Ancak ciddi vakalarda ateş, lökositoz, artmış CRP düzeyi gibi sistemik veya vajinal akıntı, uterus hassasiyeti gibi lokal belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Nitekim çalışmamızda da yüksek CRP değerleri koryoamnionit tanımını desteklemiştir. Koryoamnionit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak isimlendirilir. Esas olarak kordosentezle alınan örneklerde fetal venöz plazma IL-6, CRP seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlanan FIRS preterm eylemdeki veya PROM'lu kadınların bir kısmında da mevcuttur. Bağışıklık ve hematopoyetik sistemin bir organı olan fetal dalak da, intrauterin enfeksiyona yanıtta yer alır ve koryoamniyoniti ve sepsisi kanıtlanmış yenidoğanların ve fetusların dalaklarında morfolojik değişiklikler gösterilmiştir. Splenik morfolojik değişikliklere ek olarak, splenik dolaşımın değişimi de yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Bu bulgulara dayanarak, fetal dalak boyutu ve fetal splenik arterin RDUS incelemesi ile fetal inflamatuvar yanıtın öngörülebilirliğini araştırdığımız bu çalışmada her ne kadar fetal dalak boyutu açısından PPRM'lu gebelerin fetal dalak boyutlarındaki küçülme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmiş ise de bu küçülme PPRM'lu gebelerden koryoamniyonit olanlarda anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Yapılan fetal splenik arter doppler incelemelerinde de hem PPRM' gebeler ve kontrol grubu arasında hem de koryoamniyonit olan PPRM'lular ve olmayan PPRM lular arasında istatistiksel açıdan tüm indekslerde anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısıyla bu çalışma ile fetal dalak boyutu ve splenik arter doppler'inin PPRM'lu gebelerde fetal inflamatuvar yanıtın tahmini için klinik faydası olup olmadığına cevap verilememektedir. Sonuç olarak erken membran

rüptürünün fetus üzerindeki etkilerini ve inflamatuvar sürecin fetal dalak ile ilişkisini ortaya koyabilmek için EMR'li gebelerin daha detaylı olarak değerlendirileceği ve daha fazla katılımcıyla yapılacak araştırmalara gereksinim vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Roberts WE, Morrison JC, Cheryl H, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76:85–89.
2. Söylemez F. Erken membran ruptürü. In: Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgen T, Önderoğlu L.S (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:1465–1480.
3. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet. Gynecol.* 1998; 178(3):562–567.
4. Gelişen O, Çalışkan E. Erken membran rüptürü. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (Editörler). *Obstetrik, Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.1156–1165.
5. Mercer BM, Goldenberg RL, Moaward AH, Shellhaas C, Das A, Menard M.K, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:738–745.
6. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663–670.
7. Kişnişçi, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi*. 1996; 1465-1480
8. Creasy RK, Merkatz IR: Prevention of preterm birth: Clinical opinion *obstet gynecol* 76:2S-4S, 1990
9. Cunningham, Gant, Leveno, Gilstrap ; *Williams Doğum Bilgisi* 2001:21. Baskı . Cilt 1s689-727
10. Rochelson BL, Rodke G, VWhite R, Bracero L, Baker DA. A rapid colorimetric AFP monoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1987; 69: 163-66
11. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. And Gynecol.* 1995; 38/4: 675-87
12. 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

13. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, CRP are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am. J. Of Obstet.Gynecol.* 1995; 173: 1258-62
14. Christmas JT, Cox SM, Andrew N, Oax J, Leveno J, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial therapy. *Obstet.Gynecol.* 1992; 80: 759-62
15. 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*
16. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Feme SıNisand i. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Of Obstet.Gynecol.* 1997; 176: 196-9
17. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet.Gynecol.* 1998; 92: 162-6
18. Draper D, Mcgregor J, Hall J, Jones ı/V, Beutz M, Heine P, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1506-1
19. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* 1996; Third Edition: 743-820
20. Kışnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 1996; 1481-1489
21. Mcgergor J.A., French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, ThorsgardK, 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
22. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V et al. Fetal thymic involution: A sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, 153–9.
23. Fetal timus boyutlarının preterm eylem ve erken membran ruptürü olgularında koryoamniyonit ve erken neonatal komplikasyonları öngörülmesindeki yeri.
24. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazer M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194- 202.

25. Musilova I, Kacerovsky M, Andrys C, Kostal M, Slaba K, Jacobsson B. The fetal splenic vein flow pattern and fetal inflammatory response in the preterm prelabor rupture of membranes. *JMatern Fetal Neonatal Med* 2014;27:770-4.
26. Musilova I, Kacerovsky M, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B. Pulsation of the fetal splenic vein--a potential ultrasound marker of histological chorioamnionitis and funisitis in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1119-23.
27. Benirschke K. Placental implantation development. In: Eden RD, Boehm FH. *Assesment and Care of the Fetus: Physiological, Clinical and Medicolegal Principles*. Norwalk CT: Appleton and Lange, 1990: 151-9
28. Söylemez F. Erken membran rüptürü. In: Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Gürkan T, Önderoğlu LS (Eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, 1996: 1481-9
29. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL *Obstetrics. Normal and problem pregnancies. Third Edition* 1996: 743–820.
30. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology. Seventy Edition* 1994: 305–316.
31. De Cherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment. Eighth Edition* 1994: 336–338.
32. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology. 1994; Seventh Edition:305-316*
33. Arısan K *Doğum Bilgisi* 1989; cilt: 2: 905-914 13.
34. Mead PB. Management of the patient with premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 1980;7(2):243-255.
35. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996;20(5):401-408.
36. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178-193.
37. Gelişen O, Çalışkan E. Erken Membran Rüptürü. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, editörler. *Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinataloji*. Ankara. Medikal Network; 2001.s.1156-1165
38. Önderoğlu LS, Bozdağ G, Beishenova D. Erken Membran Rüptürü. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürcan T, Önderoğlu LS, Yaralı H, Yüce K, editörler.

- Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.baskı Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. s.469-476.
39. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a riskscoring, system as a predictor of preterm birth in and indigent population, Am. J. Of Obstet. Gynecol. 1990; 163. 873-9
  40. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J.. Gestational bleeding,bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment.Obstet Gynecol.1999 May;93(5 Pt1):715-24
  41. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectantmanagement of second - trimester rupture of membranes. Obstet. AndGynecol. 1998; 92: 895-901
  42. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes.Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1723-8; discussion 1728-31.
  43. 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 animproved perinatal outcome. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1988; 77: 37-40
  44. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Guidicelli Y, Pedru M, Houssin I, Femme S, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparision of fetal fibronektin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet. Gynecol 1997; 176:196–199.
  45. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Ferrari A. Mora/es Vi Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns.Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1998; 77: 32-36
  46. Gezginc K, Simsek B, Cicek MN. Erken Membran Rupturu (PROM). Cicek MN, Mungan MT, editörler. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji. 1 Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007. s. 445-450.
  47. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003; 101: 178-93
  48. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. Obstet Gynecol 2007; 109: 1007-19

49. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 738-49
50. Ferguson SE, Smith GN, Saleniek ME, et al. Preterm premature rupture of membranes. Nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1250-6
51. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1007-19
52. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin Perinatol* 2001; 28: 761-85
53. Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 184: 459-62
54. Keirse M. New Perspectives for the Effective Treatment of Preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-28
55. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet and Gynecol* 2007; 50: 487-96
56. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2004; 31: 765-82
57. Ramsey PS, Goldenberg RL. Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed)*. St. Louis, Mo: Mosby; 2002: 287-319
58. Varner MW, Galask RP. Conservative management of premature rupture of the membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 39-45
59. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 2141-8
60. Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory Distress Syndrome and its management. In: *Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed)*. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Mosby, St Louis: 2002; 1001-11
61. Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. *Neonatal-Perinatal Medicine (7th ed)*. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Mosby, St Louis: 2002; 1057-70

62. Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28: 837-47
63. Hansen T, Gorbet A. Respiratory System. In: Taeusch HW, Ballards RA (eds). *Avery's disease of the Newborn 7 th edition*. Philadelphia. WB Saunders 1998 pp 541-685
64. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201
65. Monneret G, Labaune JM, Isaac C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-12
66. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1162-6
67. Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L. Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact. *Arch Pediatr* 2007; 14 : 49-53
68. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 3-11
69. Megergor J.A., French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, Thorsgard K, Mofee J 1995, Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections. results of prospective controlled evaluation. *Am.J.Of Obstet Gynecol*, s.173:157-62
70. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL, eds. 1996 *Obstetrics; Normal and problem pregnancies*. Third Edition. Nashville: Churchill Livingstone, s: 743-820
71. Ergeneli MH, Durukan T. 1996, Riskli Gebe İzlemi ve Doğumu. (edit.) Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Gürgan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. s: 1481-1489
72. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies*.1996; Third Edition: 743-820
73. Kışnişçi, Gökşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi*. 1996; 1481-1489
74. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics andGynecology*. 1994; Seventh Edition:305-316.
75. Rochelson BL, Rodke G, VWhite R, Bracero L, Baker DA. A rapid colorimetric AFP monoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*.1987; 69: 163-66

76. Chen Franck CK, Dudenhausen JW. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol* 2008;25:243–246.
77. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. Amnisure placental a microglobulin-1 rapid immunoassay versus Standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317–320.
78. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental a-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:634–640.
79. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Winter;1(1):11-22
80. Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, et al. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol*. 2008;28:97–101
81. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007–1019.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:75-84.
83. M. Nedim Cicek, Cemalettin Akyurek, Cetin Celik, Ali Haberal; *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2006
84. Naef RW 3nd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: Agressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-30
85. Cox SM, Seveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999;86:875-9
86. Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;184:459-62.
87. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of The Membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93

88. Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK, et al. Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1984;64:60-4
89. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2):477-483.
90. Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, et al. Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:368–373.
91. Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, et al. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol*. 2008;28:97–101
92. Steinborn A, Sohn C, Scharf A, Geka F, Heger S, Kaufmann M. Serum intercellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):671–6.
93. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278(12):989-995.
94. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 1994; Seventh Edition:305-316
95. Chen B, Yancey MK. Antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:832-41.
96. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:633–642.94-96
97. Bonanno C, Fuchs K, Wapner RJ. Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:261–271
98. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:388–393.

99. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
100. Vintzileus AM. Tests of fetal well-being in premature rupture of membranes;rationals and results. *Clin North Am Obstet Gynecol* 1992; 19(2):281-309.
101. Eschenbach DA. Ureaplasma urealyticum and premature birth. *Clin Infect Dis.* 1993;17 (Suppl 1):S100–6
102. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1317
103. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988;157: 113- 117.
104. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227–35.
105. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60(5 Pt 2):S19–25.
106. Alan T. N. Tita, and William W. Andrews, *Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis Clin Perinatol.*
107. Leveno, Cunningham FG, Gant NF, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Dashe JS. *Williams Doğum Bilgisi El Kitabı Güneş Kitabevi* 2004; 206
108. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes *BJOG* 2007;114: 796-801.
109. Yoon BH, Jun JK, Park KH, et al. Serum C-Reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol* 1996; 88: 1034-40
110. Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, et al. Characteristics of women in preterm labor, Association with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 509-14
111. Watts OH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 176-80
112. Maeda K, Matsuzaki N, Fuke S, Mitsuda N, Shimoya K, Nakayama M, Suehara N, Aono T. Value of the maternal interleukin 6 level for determination of histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(4):225–31.

113. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 : 32-37
114. Jay D. Iams. Preterm Birth. In;Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebly, Joe Leigh Simpson (eds): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Third edition New York Churchill Livingstone1996; 743-820
115. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1130–6
116. Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94(6): 1000-1005.
117. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm FH. Preterm premature rupture of membranes:detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 1099-1104.
118. Soper D, Mayhall C, Froggatt J. Characterization and control of intraamniotic infection in an urban teaching hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:304 –310
119. Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
120. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol*. 2000;95:909.
121. Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol*. 1992;79:913
122. Tita ATN, Ramin SM. Intraamniotic infection (chorioamnionitis). *Erisim*:<http://www.uptodate.com> 2011, Erisim tarihi: 31.05.2011
123. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4): 1162-1166.
124. Sato M, Nishimaki S, Yokota S, Seki K, Horiguchi H, An H, \_shida F, Fujita S, Ao K, Yatake H. Severity of chorioamnionitis and neonatal outcome. *J Obstet Gynecol Res* 2011; 1-7.
125. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):459.e1-7.

126. Rana A, Sawhney H, Gopalan S, Panigrahi D, Nijhawan R. Abruptio placentae and chorioamnionitis-microbiological and histologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(5): 363-366.
127. Nelson K, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81– 86.
128. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424.
129. Wu Y, Escobar G, Grether J, Croen L, et al., Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677–2684
130. Thomas W, Christian PS. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99: 177-187.
131. Newnham JP, Moss TJ, Kramer BW, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH. The fetal maturational and inflammatory responses to different routes of endotoxin infusion in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5): 1062-1068.
132. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol.* 2005 ;25 Suppl 2:S31-35.
133. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210- 215.
134. Lee J, Oh KJ, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. The presence of funisitis is associated with a decreased risk for the development of neonatal respiratory distress syndrome. *Placenta* 2011;32: 235-240.
135. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:211
136. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000; 27: 2351-9.
137. Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002; 48: 575-7.
138. Locksmith GJ, Chin A, Vu T, et al. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol.* 2005;105:473.

139. Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:957–961.
140. Gomez, R., et al., The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(1): p. 194-202.
141. Pacora, P., et al., Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002. 11(1): p. 18-25.
142. Ugwumadu A. Infection and fetal neurologic injury. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:106-11.
143. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1124-9.
144. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:135-76.
145. Romero, R., et al., Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004. 16(3): p. 146-57.
146. Moyo SR, Hägerstrand I, Nyström L, Tswana SA, Blomberg J, Bergström S, Ljungh A. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Aug;54(2):115-23
147. Cunningham, F., et al., *Williams Obstetrics 24/E*. E: McGraw Hill Professional, 2014.
148. Mendelson, C.R., Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol*, 2009. 23(7): p. 947-54.
149. Moore, T., *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: principles and practice*. 2013: Elsevier Health Sciences.
150. Bieggs, V., et al., Chorioamnionitis induced hepatic inflammation and disturbed lipid metabolism in fetal sheep. *Pediatric research*, 2010. 68(6): p. 466-472.
151. Yoon, B., et al., C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2003. 14(2): p. 85-90.
152. Kim, S.K., et al., Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal,

- monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome. *J Perinat Med*, 2009. 37(5): p. 543-52.
153. Mohan, P. and P. Brocklehurst, Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD003956.
  154. Kim, E.N., et al., Acute funisitis is associated with distinct changes in fetal hematologic profile. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. 28(5): p. 588-93.
  155. Davies, P.L., et al., Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. *Thorax*, 2010. 65(3): p. 246-51.
  156. Been, J.V., et al., Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr*, 2010. 156(1): p. 10-15.e1.
  157. Bry, K., U. Lappalainen, and M. Hallman, Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest*, 1997. 99(12): p. 2992-9.
  158. Yoon, B.H., et al., A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(4): p. 773-9.
  159. Kumar, A., et al., Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001. 15(4): p. 485-511.
  160. Letti Muller, A.L., et al., Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 36(1): p. 26-31.
  161. Dammann, O. and A. Leviton, Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr*, 2000. 12(2): p. 99-104.
  162. Volpe, J., Specialized studies in the neurological evaluation. *Neurology of the newborn*, 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 2001: p. 134-177.
  163. Kadhim, H., et al., Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology*, 2001. 56(10): p. 1278-84.
  164. Khwaja, O. and J.J. Volpe, Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008. 93(2): p. F153-61.
  165. Leviton, A. and O. Dammann, Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res*, 2004. 55(4): p. 541-5.
  166. Yoon, B.H., et al., Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal,

- amniotic, and maternal compartments. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181(4): p. 784-8.
167. Dudley, D.J., Immunoendocrinology of preterm labor: the link between corticotropin-releasing hormone and inflammation. Am J Obstet Gynecol, 1999. 180(1 Pt 3): p. S251-6.
168. Lawrence H. Bannister, Haemolymphoid system, In: Williams PL (ed). Gray's Anatomy, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, 1400-1450, 1995
169. Junqueira CL (ed) Basic Histology. 8th ed. AYTEKİN Y.(çev.ed.) Temel Histoloji (çeviri) İstanbul, Barış Kitabevi. 327-334,1998
170. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 107-129, 1998.
171. Schmidt W, Yarkoni S, Jeanty P, Grannum P, Hobbins John C. Sonographic measurements of the fetal spleen: clinical implications. J Ultrasound Med 4:667-672, 1985.
172. Hata T, Deter RL, Aoki S, Makihara K, Hata K, Kitao M. mathematical modeling of fetal splenic growth: Use of the Rossavik growth model. J lin Ultrasound 20:321-327, 1992.
173. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Başaklar AC (çev.ed). Langman's Medikal Embriyoloji (çev). 7.baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 231-259, 1996.
174. Skandalakis PN, Colborn GL, Skandalakis LJ, Richardson DD, Mitchell WE, Skandalakis JE. The surgical anatomy of the spleen. Surg Clin North Am 73(4): 747-767, 1993.
175. Porembka M.R., Doyle M.B.M., Chapman W.C. Disorders of the spleen. In: Greer J, Foerster J, Rodgers GM and Paraskevas F(eds): Wintrobe's Clinical Hematology, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2009;1637-1655
176. Engin A: Genel Cerrahi. Tanı ve tedavi ilkeleri. Atlas Kitapçılık. 2000;671-684  
Savalgi R., 6.Ellis H: Clinical anatomy for laparoscopic and thoracoscopic surgery. Türkçe çev. Özmen MM: Laparoskopik ve Torakoskopik Cerrahi Anatomi. Çağdaş Medikal Kitapevi 1998;99-107
177. Sills RH. Splenic function: physiology and splenic hypofunction. Crit Rev Oncol Hematol. 1987;7(1):1-36.
178. Basic Histology tenth edition 2003 Luis Carios Jungueira. Türkçe çeviri. Temel Histoloji .editör Yener AYTEKİN s 285)

179. Vander Valk P, Vander Loo EM, Daha MR, Meijer C J L M .Analysis of lymphoid and dendritic cells in human lymphnode, tonsil and spleen. *Virchows Arch (CP)* 1984;45:169
180. Hsu S M , Jaffe ES . Phenotypic expression of B-lymphocytes: 1. Identification with monoclonal antibodies in normal lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1984 a; 114:387-95.
181. Pourcelot L: Applications Clinique de l'examen Doppler Transcutan. In Pourcelot L (ed.): *Velocimetric Ultrasonore Doppler*. Iserme, Paris 1994
182. Fitzgerald DE, Drumm JE: Noninvasive measurement of the Fetal circulation using Ultrasound: A new method. *Brit. Med. J.* 2 (1977) 1450-1451
183. Hadlock FP, Deter R, Harrist R et al. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: Femur length/abdominal circumference ratio. *AJR* 1983;141:979
184. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1443-1449.
185. Bates JA, Evans JA, Mason G: Differentiation of growth retarded from normally grown fetuses and prediction of intrauterine growth retardation using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 103:670-675, 1996.
186. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM: New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* i675-681, 1983.
187. Jurkovic D, Jauniaux E, Hustin J. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *77:365-371, 1991.*
188. Steel SA, Pearce JM, McParland P, et al. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51
189. Kofinas AD, Penry M, Simon N: Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol:* 166:601-611, 1992.
190. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 115-120
191. Schulman H, Fleisher A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L: Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet*

192. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP : Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160:1406.
193. Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993:240-249.
194. Abuhamad AZ, Copel JA. Color applications and limitations in obstetrics. in: Copel JA, Reed KL, eds. *Doppler Ultra-sound in Obstetrics and Gynecology*. New York: Raven; 1995;8:87-93.
195. *Making Sense of Obstetric Doppler Ultrasound: A Hands-On Guide*. Christoph Lees, Colin Deane, Gerard Albaiges. Publisher: Hodder Arnold, 2002
196. *Doppler in Obstetrics* . Kypros Nicolaides, Giuseppe Rizzo, Kurt Hecker and Renato Ximenes. Diploma in Fetal Medicine Series, 2002
197. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology*. 1994; 192:777-780.
198. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology*. 1994; 192:777-780.
199. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound Med Biol*. 1986; 12:845-854.
200. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, et al. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 19W-.3-19.
201. Khong TY, De Wolf P, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:1049-1059.
202. Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans III A. Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus-is it a marker of chronic hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:820-5
203. Capponi A, Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Splenic artery velocity waveforms in small-for-gestational-age fetuses: relationship with PH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:300-7.

204. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, et al. A new splenic artery doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:49-54.
205. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Jahnsen B, et al., Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 966–969
206. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L et al., C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:1072–1079
207. Toti P, De Felice C, Occhini R, et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am J Clin Pathol* 2004;122:765–71.
208. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166:6952–63.
209. Andrew P, Deng Y, Kaufman S. Fluid extravasation from spleen reduces blood volume in endotoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R60–5.
210. Andrew PS, Kaufman S. Splenic denervation worsens lipopolysaccharide-induced hypotension, hemoconcentration, and hypovolemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1564–72.
211. Sultanian R, Deng Y, Kaufman S. Atrial natriuretic factor increases splenic microvascular pressure and fluid extravasation in the rat. *J Physiol* 2001;533:273–80.
212. Brookes ZL, Kaufman S. Effects of atrial natriuretic peptide on the extrasplenic microvasculature and lymphatics in the rat in vivo. *J Physiol* 2005;565:269–77.
213. Kaufman S, Deng Y. Splenic control of intravascular volume in the rat. *J Physiol* 1993;468:557–65.
214. Hamza SM, Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:1–7.
215. Hellevik LR, Stergiopoulos N, Kiserud T, et al. A mathematical model of umbilical venous pulsation. *J Biomech* 2000;33:1123–3
216. Kopyra P, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in

- pregnant women with premature rupture of membranes. *Ginekol Pol.* 2010 May;81(5):336-41
217. Viroj Wiwanitkit Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005 September; 13(3): 179–181
218. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. *Human Reprod.* 1999, 14: 2891-2894.
219. Osmanağaoğlu MA, Unal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271(1):33-39.
220. Vinzilleous AM, Winston WA, Nochimson DJ et al. Degree of oligohidramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66:162-167
221. Karabulut AA, Durukan T. Prematür membran rüptürü: maternal ve neonatal etkilerin incelenmesi. *Perinatoloji dergisi* 1999; 7(3):248-254
222. Borna S, Borna H, Khazardoost S et al. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes with Amniotic fluid index < 5(AFI<5). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004; 4(1):15